

**M A S A R Y K O V A
U N I V E R Z I T A**

**KOMPLEXNÍ PŘÍSTUP K
DIAGNOSTICE VYBRANÝCH
SYMPTOMŮ A KOMORBIDIT
NEUROLOGICKÝCH
ONEMOCNĚNÍ**

Habilitační práce

IVA ŠROTOVÁ

obor NEUROLOGIE

Brno 2026

Struktura textu práce

Tuto habilitační práci tvoří 23 publikovaných prací, jejichž je uchazečka autorem či spoluautorem.

Publikované práce jsou vloženy v PDF formátu, tedy v grafické podobě a jazyku odpovídajícím příslušnému časopisu. Jednotlivé články jsou uvedeny krátkými shrnujícími komentáři. Komentáře jsou také propojeny doplňujícím textem, který je uvádí do kontextu se současným stavem znalostí.

Práce je členěna do 2 kapitol. První kapitola se věnuje neuropatické bolesti, druhá poruchám plodnosti u neurologických onemocnění.

Celkově habilitační práce klade důraz na komplexní přístup k řadě neurologických onemocnění, u kterých řada jejich symptomů nemusí být na první pohled jasně viditelná, ale přitom může významně ovlivnit kvalitu života pacientů.

Poděkování

Velice děkuji své školitelce a velmi blízkému člověku prof. MUDr. Evě Vlčkové Ph.D. Její nesmírná energie a nadšení doprovázené rozsáhlými a detailními znalostmi spolu s velikou klinickou praxí, pro mě byly vždy velikou motivací a inspirací.

Naší dlouhodobé spolupráce si velice vážím, stejně jako spolupráce a podpory vedení Neurologické kliniky (prof. MUDr. Josef Bednařík FCMA a nyní prof. MUDr. Blanka Adamová Ph.D.). Jsem velice vděčná za prostor a podporu, kterou mi poskytli a také za vzor v tom jak poctivě a systematicky je potřeba přistupovat k vědecké práci.

Dále velice děkuji celému centru pro Demyelinizační onemocnění FN Brno Bohunice, především prof. MUDr. Pavlu Štouračovi Ph.D., doc. MUDr. Yvonne Benešové Ph.D. a MUDr. Magdaleně Hladíkové Ph.D. a MUDr. Martině Petrášové. Vzhledem k dynamickému vývoji nových diagnostických metod a terapeutických přístupů k pacientům s RS jsem velmi ráda, že mi v rámci RS centra byl poskytnut prostor pro možnost se vzdělávat a také spolupodílet na řadě projektů.

Dále děkuji MUDr. Olesji Parmové Ph.D. za velice příjemnou a přínosnou spolupráci na projektu týkajících se svalových dystrofií a poruchám neplodnosti.

Současně děkuji i týmu Fakultní dětské nemocnice především MUDr. Petře Hanákové a týmu Centra pro asistovanou reprodukci FN Brno především doc. MUDr. Michalovi Ješetovi Ph.D., doc. MUDr. Igorovi Crhovi a MUDr. Lence Mekiňové za spolupráci na projektech zahrnujících poruchy plodnosti.

Současně velmi děkuji Universitě v Bochumi, kde jsem získala zaškolení v metodice kvantitativního testování senzitivity.

Poděkování dále patří všem zdravotním sestrám a laborantkám za spolupráci na projektech, a to zejména sestrám z Elektrofyziologické laboratoře FN Brno (Janě Novohradské, Marii Šestákové, Melánii Švestkové) a sestrám Centra pro roztroušenou sklerózu FN Brno (Patricii Čajkové, Janě Štofkové, Andrei Navrátilové, Jarmile Zálešákové a Veronice Benešové).

Mé poděkování také patří mé doktorandce MUDr. Sabině Vejrychové a dalším studentům se kterými jsem měla možnost spolupracovat v rámci konzultací na diplomových pracích nebo Samostatných odborných pracích (např. MUDr. Viktorie Svobodová, MUDr. Karolína

Lisá). Velmi jsem oceňovala jejich nadšený a svědomitý přístup k projektům, které svým přínosem dokázali dále rozvinout.

Velké poděkování bych také ráda vyjádřila všem dobrovolným účastníkům vědeckých projektů, ať už z řad pacientů, či zaměstnanců (a jejich rodinných příslušníků a známých) Neurologické kliniky FN Brno, Ing. Dagmar Kratochvílové za administrativní podporu a Středoevropskému technologickému institutu – CEITEC (projekt č. CZ.1.05/1.1.00/02.0068), Masarykově univerzitě Brno (projekt Specifického výzkumu v letech 2012-2016) a Interní grantové agentuře Ministerstva zdravotnictví ČR (IGA CR NT 13449-4 a NT 13523-4) za grantovou podporu.

A dále děkuji 7. rámcovému programu Evropské unie s názvem: Non-coding RNAs in neurogenic and neuropathic pain mechanisms and their application for risk assessment, patient stratification and personalised pain medicine (ncRNAPain) (řešitel prof. Michaela Kress, MD, PhD, řešitel za MU prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.).

Mé poděkování v neposlední řadě patří mému manželovi Karlovi a jeho rodičům a mým rodičům. Za jejich dlouhodobou podporu a velkou toleranci.

Moc děkuji svým dětem za to, že mě nabíjí energií a dcerce za to, že vím, jak skutečně důležité je to, čemu všemu se věnuji v rámci své práce. Tedy jak skutečně pouze komplexní a multidisciplinární a kontinuální přístup může přispět ke zlepšení zdravotního stavu a kvality života nejen samotného pacienta, ale i celé jeho rodiny a blízkého okolí.

Abstrakt

Navzdory významnému pokroku v diagnostice a terapii neurologických onemocnění zůstává část jejich klinického spektra nedostatečně reflektována, zejména v oblasti nemotorických symptomů a systémových komorbidit, které nejsou primárním cílem standardních diagnostických a léčebných algoritmů.

Předkládaný soubor prací se zaměřuje na dvě klinicky závažné, avšak často opomíjené oblasti – neuropatickou bolest a poruchy plodnosti.

Neuropatická bolest je chápána jako důsledek léze či onemocnění somatosenzitivního nervového systému na centrální i periferní úrovni a představuje komplexní klinický syndrom s heterogenními patofyziologickými mechanismy, variabilním klinickým obrazem a často limitovanou odpovědí na konvenční terapii. Její diagnostika vyžaduje integraci klinického hodnocení, neurofyziologických metod a moderních přístupů k fenotypizaci bolesti.

Poruchy plodnosti u neurologických onemocnění představují samostatnou multidimenzionální problematiku, zahrnující jak centrální poruchy regulace hypothalamo–hypofyzárně–gonadální osy, tak vliv postižení periferního nervového systému, autonomních funkcí i iatrogenních faktorů včetně farmakoterapie. Tyto poruchy mohou významně ovlivnit celkovou kvalitu života pacientů v reprodukčně aktivním věku.

Společným jmenovatelem obou oblastí je jejich častá nedostatečná detekce v klinické praxi a slabá vazba na konvenční ukazatele aktivity onemocnění, přestože jejich dopad na kvalitu života je zásadní.

Práce proto zdůrazňuje potřebu jejich systematického začlenění do komplexního klinického hodnocení a podporuje přechod k individualizovanému a multidisciplinárnímu modelu péče.

Abstract

Despite significant advances in the diagnosis and treatment of neurological disorders, part of their clinical spectrum remains underrepresented, particularly in the area of non-motor symptoms and systemic comorbidities, which are not the primary focus of standard diagnostic and treatment algorithms.

This collection of papers focuses on two clinically significant yet often overlooked areas—neuropathic pain and fertility disorders.

Neuropathic pain is understood as a consequence of lesions or diseases of the somatosensory nervous system at both the central and peripheral levels and represents a complex clinical syndrome with heterogeneous pathophysiological mechanisms, a variable clinical presentation, and often a limited response to conventional therapy. Its diagnosis requires the integration of clinical evaluation, neurophysiological methods, and modern approaches to pain phenotyping.

Fertility disorders in neurological diseases represent a distinct multidimensional issue, encompassing both central dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the impact of peripheral nervous system involvement, autonomic dysfunction, and iatrogenic factors, including pharmacotherapy. These disorders can significantly affect the overall quality of life of patients of reproductive age.

A common denominator of both areas is their frequent underdetection in clinical practice and weak correlation with conventional disease activity indicators, despite their substantial impact on quality of life.

The habilitation thesis therefore emphasizes the need for their systematic integration into comprehensive clinical assessment and advocates a shift toward an individualized and multidisciplinary model of care.

**Neuropatická bolest
jako symptom řady
neurologických
onemocnění**

Obsah

Úvod	9
Neuropatická bolest jako symptom řady neurologických onemocnění	11
Definice a klasifikace bolesti	11
Nociceptivní bolest	13
Nociplastická bolest	15
Neuropatická bolest	17
Dotazníky využívané pro screening a podrobnější popis symptomů neuropatické bolesti ..	19
Klinické vyšetření senzitivity	23
Kvantitativní senzitivní testování, neurofyzilogie a zobrazování jako základ fenotypizace a personalizované léčby bolesti	24
Kvantitativní senzitivní testování (QST) a senzitivní fenotypy	25
Dynamické kvantitativní testování senzitivity (dynamické QST)	29
Časová sumace (Temporal summation - TS).....	29
Podmíněná modulace bolesti (Conditioned pain modulation - CPM)	29
Další objektivní metody diagnostiky neuropatické bolesti.....	32
Rutinní elektrofyziologie: elektromyografické vyšetření (EMG), somatosenzitivní evokované potenciály (SSEPs)	32
Elektromyografické vyšetření	32
Somatosenzitivní evokované potenciály	33
Specializované „pain-related“ evokované potenciály.....	34
Laserem evokované potenciály (LEPs).....	34
Contact Heat Evoked Potentials (CHEPs)	34
Elektricky evokované pain-related potenciály	36
Mechanicky a chladově evokované pain-related potenciály.....	37
Sympatická kožní odpověď (Sympathetic skin response - SSR).....	37
Mikroneurografie	39
Morfologické techniky: kožní biopsie a korneální konfokální mikroskopie	40
Kožní biopsie s kvantifikací hustoty intraepidermálních nervových vláken	40
Korneální konfokální mikroskopie.....	41
Souhrnný algoritmus diagnostiky neuropatické bolesti	42
Psychosociální aspekty neuropatické bolesti	44
Vztah neuropatické bolesti k úzkosti a depresi	44
Obousměrný vztah bolesti a nálady.....	45
Terapie neuropatické bolesti: současná farmakoterapie, intervenční metody a nové směry...47	
První linie: farmakoterapie první linie	47

Druhá linie: topická analgetika, slabé opioidy a kombinovaná terapie	49
Třetí linie: silné opioidy, botulotoxin A a další farmakologické modalitty	50
Nefarmakologická a psychologická léčba	50
Současné trendy: personalizovaná a mechanismy řízená terapie.....	52
Soubor komentovaných prací	53

Neuropatická bolest jako symptom řady neurologických onemocnění

Definice a klasifikace bolesti

Bolest v širším slova smyslu představuje jeden z nejčastějších důvodů, proč pacienti přicházejí k lékaři.

Bolest postihuje 20–40 % dospělé populace a u více než 30 % lidí přechází do chronické podoby (Cohen et al., 2021; Mills et al., 2019).

Zatímco **akutní bolest** má ochrannou funkci a signalizuje poškození tkáně či ohrožení organismu, **chronická bolest** přetrvávající měsíce až roky je dnes chápána spíše jako samostatné onemocnění s vlastní epidemiologií, patofyziologií a zdravotní i socioekonomickou zátěží (Cohen et al., 2021; Mills et al., 2019).

Chronická bolest může být často spojena s omezením mobility, ztrátou pracovní schopnosti, závislostí na analgetických (včetně opioidů), úzkostí, depresí a významným zhoršením kvality života (Cohen et al., 2021; Mills et al., 2019).

Moderní pojetí obecné definice bolesti vychází z biopsychosociálního modelu, který nahlíží bolest jako výsledek dynamické interakce biologických, psychologických a sociálních faktorů, přičemž pro porozumění, klasifikaci a léčbu je klíčové rozlišovat hlavní mechanismy bolesti. Tradičně se bolest na základě patofyziologických mechanismů jejího vzniku dělí na **nociceptivní** a **neuropatickou** (Treede et al., 2008).

Nociceptivní bolest vzniká aktivací nociceptorů při poškození nebo zánětu ne-neurální tkáně, zatímco neuropatická bolest je důsledkem léze či onemocnění somatosenzitivního nervového systému. Tyto dvě kategorie se liší patofyziologií, klinickým obrazem i odpovědí na léčbu, což odůvodňuje jejich samostatné mechanistické rozlišení (Treede et al., 2008; Baron et al., 2010).

V poslední době se začíná objevovat také termín **nociplastická bolest** (Kosek et al., 2021; Yoo et al., 2024; Bułdyś et al., 2023).

Základní definice, patofyziologie a terapie zmíněných typů bolesti je shrnuta v následující tabulce (Tab.1).

Tab. 1. Základní mechanistické dělení typů bolesti (definice, patofyziologie a terapie zmíněných typů bolesti)

	Nociceptivní	Nociplastická Bolest	Neuropatická bolest
Klíčová definice	Aktivace nociceptorů tkáňovým poškozením	Alterovaná nocicepce bez jasné léze centrálního či periferního nervového systému	Léze/choroba somatosenzitivního systému
Hlavní patofyziologie	Periferní zánět, senzitivizace	Centrální senzitivizace, změna sítí CNS	Ektopická aktivita, senzitivizace, mikroglie
Typická terapie	Léčba příčiny, nesteroidní protizánětlivé léky, paracetamol, krátkodobě opioidy	Edukace, psychoterapie, fyzioterapie, antidepresivní medikace	Gabapentinoidy, antidepresivní medikace, neuromodulace

Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest je nejběžnější a z evolučního hlediska ochranný typ bolesti, vznikající aktivací nociceptorů při skutečném či hrozícím poškození ne-neurální tkáně (mechanickém, tepelném či chemickém) a je obvykle úměrná rozsahu periferního poškození (Tedeschi et al., 2025).

V klinické praxi je nociceptivní bolest charakteristická lokalizovanými symptomy, jasnou vazbou na mechanické spouštěče (pohyb, zátěž, posturu) a absencí známek postižení nervového systému, což ji odlišuje od neuropatické a nociplastické bolesti (Tedeschi et al., 2025).

Nociceptivní bolest se dělí na **somatickou** bolest, typicky dobře lokalizovaná a popisovaná jako ostrá, řezavá či pálivá, a **viscerální** bolest, spíše difuzní, špatně lokalizovaná a často doprovázená vegetativními symptomy (Tedeschi et al., 2025).

Nociceptivní bolest je typicky spojena hlavně s akutními stavy, ale při déleodobějším působení vyvolávajícího faktoru může přejít i do chronicity.

Zvláštní podskupinu představuje chronická zánětlivá bolest, vyplývající z perzistující hypersenzitivity nociceptorů navozené imunitní odpovědí a zánětlivými mediátory (Tedeschi et al., 2025).

Jde o bolest, která přetrvává v důsledku dlouhodobě zvýšené citlivosti periferních nociceptorů v tkáních postižených zánětem. Tyto nociceptory jsou opakovaně a trvale aktivovány imunitním systémem, konkrétně působením zánětlivých mediátorů, jako jsou cytokiny, chemokiny, prostaglandiny či neuropeptidy, uvolňované imunitními a glialními buňkami v místě zánětu i v nervovém systému (Beckers et al., 2025; Weng et al., 2012).

V důsledku této interakce mezi imunitní odpovědí a nervovým systémem dochází k tzv. periferní senzitivizaci: nociceptory začnou reagovat už na běžné (dříve nebolestivé) podněty a na bolestivé podněty reagují nadměrně. Pokud zánět a uvolňování mediátorů přetrvává, udržuje se tato hypersenzitivita dlouhodobě a dochází k rozvoji chronické zánětlivé bolesti, která může přetrvávat i po odeznění původního poškození (Beckers et al., 2025; Weng et al., 2012; Arendt-Nielsen et al., 2018).

Typicky se s ní setkáváme u imunitně zprostředkovaných zánětlivých onemocnění (např. revmatoidní artritida, zánětlivé střevní choroby), kde trvalá aktivace imunitního systému

a opakované uvolňování prozánětlivých cytokinů vede k dlouhodobému „přepnutí“ nociceptorů do hypersenzitivního stavu a k rozvoji chronické bolesti (Weng et al., 2012; Arendt-Nielsen et al., 2018).

Terapie nociceptivní bolesti vychází z léčby příčiny (terapie poranění, léčba zánětu, rehabilitace) a z postupného nasazování analgetik podle intenzity bolesti.

Z léků se používá hlavně paracetamol a nesteroidní antiflogistika (NSAID), která tlumí tvorbu prostaglandinů a jsou základem léčby akutní somatické i pooperační nociceptivní bolesti (Pergolizzi et al., 2021; Busse et al., 2020).

Paracetamol má srovnatelnou účinnost s NSAID v řadě akutních stavů a často je doporučován jako lék první volby, zejména u pacientů s vyšším rizikem gastrointestinálních či kardiovaskulárních komplikací NSAID (Freo et al., 2021).

U paracetamolu je důležité zachovat správné dávkování. U akutní mírné–střední nociceptivní bolesti (bolesti hlavy, muskuloskeletální, pooperační) je dávka 1000 mg účinnější než 500–650 mg a stále je dobře tolerovatelná, pokud se nepřekročí 4 g/den a délka podávání po dobu několika dní (Gaul, Eschaliere, 2018).

U středně silné až silné bolesti se krátkodobě přidávají opioidy, většinou v rámci multimodální analgezie, přičemž kombinace s paracetamolem/NSAID umožňuje snížit dávky opioidů a tím i riziko nežádoucích účinků (Pergolizzi et al., 2021; Busse et al., 2020). Důležitou součástí léčby jsou také **nefarmakologické postupy** (klid, chlazení/teplo, fyzioterapie, edukace), které zvyšují účinnost farmakoterapie a pomáhají předcházet chronifikaci bolesti (Mobasheri et al., 2025; Kataria et al., 2024).

Nociplastická bolest

Nociplastická bolest je dle IASP (International Association for the Study of Pain- Mezinárodní společnost pro studium bolesti) definována jako „**bolest vznikající z alterované nocicepce, aniž je jasný důkaz tkáňového poškození nebo léze somatosenzitivního systému**“ (Kosek et al., 2021; Yoo et al., 2024; Bułdyś et al., 2023). Základním mechanismem je zesílené a/nebo dysregulované zpracování senzitivních podnětů v centrálním nervovém systému (CNS), často označované jako centrální senzitivizace, s možným podílem periferní senzitivizace (Kosek et al., 2021; Kosek, 2024; Yoo et al., 2024; Bułdyś et al., 2023).

Typické jsou mnohočetné nebo rozšířené bolesti přesahující očekávaný rozsah dle objektivního nálezu, difuzní palpační bolestivost (hyperalgie, alodynie) a komorbidita – únava, poruchy spánku, kognitivní obtíže („brain fog“), úzkost a deprese, zvýšená citlivost na světlo, hluk či pachy (Fitzcharles et al., 2021; Yoo et al., 2024; Bułdyś et al., 2023). Nociplastická bolest může být samostatným stavem (např. fibromyalgie, dráždivý tračník) nebo součástí smíšeného bolestivého syndromu u onemocnění s nociceptivní či neuropatickou složkou (např. osteoartróza, revmatoidní artritida, chronické lumbalgie, bolest po onkologické léčbě) (Fitzcharles et al., 2021; Kosek et al., 2021; Yoo et al., 2024).

Klinická kritéria pro „možnou“ nociplastickou bolest zahrnují: bolest trvající >3 měsíce, regionální/multifokální či rozšířenou distribuci, nemožnost plně vysvětlit symptomy čistě nociceptivním/neuropatickým mechanismem a známky evokované hypersenzitivity v oblasti bolesti; pro „pravděpodobnou“ se přidává hypersenzitivita na dotyk/tlak/pohyb/teplo/chlad a přítomnost komorbidit (poruchy spánku, únava, kognitivní problémy, přecitlivělost k nebolestivým podnětům) (Kosek et al., 2021; Yoo et al., 2024). Potvrzující test zatím neexistuje a diagnóza je klinická; pomocně lze využít kvantitativní senzitivního testování, dotazníky na fibromyalgii či centrální senzitivizaci (Kosek et al., 2021; Yoo et al., 2024; Bułdyś et al., 2023).

Terapeuticky je důležité, že nociplastická bolest hůře reaguje na periferně cílené postupy (nesteroidní antiflogistika, opioidy, injekce, chirurgii) a naopak lépe na multimodální, biopsychosociální přístup: edukaci, postupnou pohybovou aktivitu (zejména aerobní a cvičení ve vodě), kognitivně-behaviorální a další psychologické intervence, zlepšení spánku a u vybraných pacientů centrálně působící analgetika (tricyklická antidepresiva,

inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, gabapentinoidy) s důrazem na omezení opioidů (Fitzcharles et al., 2021; Kosek, 2024)

Neuropatická bolest

Neuropatická bolest představuje jednu z nejvýznamnějších a klinicky nejobtížněji zvládnutelných forem chronické bolesti.

Jak již bylo zmíněno ve srovnání s nociceptivní bolestí má neuropatická bolest odlišné klinické projevy, patofyziologii i odpověď na léčbu, a proto vyžaduje specifický diagnostický a terapeutický přístup (Baron et al., 2010; Magrinelli et al., 2013).

Neuropatická bolest je bolest vznikající důsledkem léze či nemoci postihující somatosenzitivní nervový systém na periferní nebo centrální úrovni (Bouhassira, 2019; Baron et al., 2010, Treede et al. 2008).

Postihuje přibližně 7–10 % obecné populace (metaanalýza van Hecke et al., 2014, Attal et al., 2018) přičemž její prevalence dále narůstá v souvislosti se stárnutím populace, nárůstem incidence diabetu mellitu a zlepšeným přežíváním onkologických pacientů po chemoterapii (Hamdan et al., 2024; Attal et al., 2023).

Klinicky je neuropatická bolest charakterizována spontánní bolestí (charakteru pálení, bodání, elektrických výbojů, svírání) a/nebo evokovanými bolestivými vjemy, například hyperalgií a alodynii na mechanické či termické podněty (Baron et al., 2010; Finnerup et al., 2021).

Typická je koexistence negativních (senzitivní ztráta, hypestézie, hypoalgie) a pozitivních příznaků (parestézie, dysestézie, alodynii), odrážející současně ztrátu a patologický zisk funkce v somatosenzitivního systému (Magrinelli et al., 2013; Finnerup et al., 2021).

Etiologicky zahrnuje neuropatická bolest široké spektrum onemocnění – od polyneuropatií (například diabetické), mononeuropatií, postherpetické neuralgie a radikulopatií, přes poškození plexů až po centrální léze somatosenzitivních drah u cévních mozkových příhod, míšních poranění či roztroušené sklerózy (RS) (Baron et al., 2010; Attal et al., 2023).

Patofyziologické mechanismy neuropatické bolesti jsou komplexní a zahrnují ektopickou spontánní aktivitu v poškozených nervech a gangliích, periferní a centrální senzitivizaci, poruchu descendentní inhibice, maladaptivní neuroplasticitu a klíčovou roli neuronů, mikroglie a neuroimunitních interakcí (Baron et al., 2010; Smith, 2023; Rosner et al.,

2023). Změny v expresi a funkci iontových kanálů, aktivace mikroglie a astrocytů, uvolňování cytokinů, chemokinů a neuromodulátorů i epigenetické mechanismy přispívají k perzistenci hyperexcitability nociceptivních drah (Baron et al., 2010; Smith, 2023). Přestože detailnější recentní poznatky o patofyziologických mechanismech uplatňujících se v rozvoji neuropatické bolesti v poslední době výrazně prohloubily porozumění její podstatě, jejich translace do účinnější a kauzálněji zaměřené terapie zůstává omezená (Smith, 2023; Andrejić et al., 2025).

Diagnostika neuropatické bolesti vychází z detailní anamnézy, neurologického vyšetření a prokázání léze či onemocnění somatosenzitivního systému (Magrinelli et al., 2013; Treede et al., 2008). Klíčová práce, která přinesla nadále platnou redefinici neuropatické bolesti (Treede et al., 2008) poskytla současně doporučení pro stratifikaci míry diagnostické jistoty, s níž můžeme diagnózu neuropatické bolesti stanovit. Tato stratifikace byla dále zpřesněna a rozšířena v navazujících přehledných publikacích a guidelines (Truini, 2017; Finnerup et al. 2016)

Klíčovým krokem pro stanovení diagnózy „možné neuropatické bolesti“ je podle těchto schémat anamnéza odpovídajících obtíží, tedy zejména typických charakteristik (deskriptorů) bolesti. K jejich hodnocení jsou vedle základní anamnézy využívány také specializované dotazníky, které budou níže podrobněji diskutovány (Treede et al., 2008; Truini, 2017; Finnerup et al. 2016).

Pro stanovení „pravděpodobné neuropatické bolesti“ je nutné doplnit klinické vyšetření prokazující poruchu čítí v odpovídající neuroanatomicky plausibilní distribuci. Vedle běžného klinického vyšetření lze pro splnění tohoto kroku využít m.j. kvantitativní testování senzitivity (Treede et al., 2008; Truini, 2017; Finnerup et al. 2016).

Diagnóza „jisté neuropatické bolesti“ vyžaduje navíc průkaz léze nebo onemocnění somatosenzitivního nervového systému, které má potenciál vysvětlit charakter i distribuci bolesti a to např. pomocí zobrazovacích metod, hodnocení intraepidermální inervace z kožní biopsie nebo rohovkové inervace pomocí korneální konfokální mikroskoupe, různých neurofyziologických fyziologických vyšetření apod. (Treede et al., 2008; Truini, 2017; Finnerup et al. 2016).

Dotazníky využívané pro screening a podrobnější popis symptomů neuropatické bolesti

V posledních dvou dekádách byly vyvinuty a validovány specifické screeningové a diagnostické dotazníky využívané dnes rutinně v klinické praxi i epidemiologických a klinických studiích (Bouhassira et al., 2019; Attal et al., 2018).

Tyto dotazníky mají obecně dvě hlavní role: (1) screening, tedy zhodnocení přítomnosti bolesti a odlišení pravděpodobné neuropatické bolesti od bolesti nociceptivní, a/nebo (2) podrobnější popis symptomů pro fenotypizaci a sledování léčby.

Mezi nejpoužívanější screeningové nástroje patří **DN4 (Douleur Neuropathique 4)** (Bouhassira et al., 2005), **LANSS/S-LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)** (Bennett, 2001; Bennett et al., 2005), **painDETECT (PD-Q)** (Freynhagen et al., 2006), **Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ a krátká verze NPQ-SF)** (Krause, Backonja, 2003; Backonja, Krause, 2003) a **ID-Pain** (Portenoy, 2006).

Všechny vycházejí z typických slovních popisů (pálení, elektrické šoky, bolestivý chlad, brnění, parestázie) a často obsahují i jednoduché bedside vyšetření senzitivity; mají stanovený cut-off skóre, nad kterým je neuropatická složka pravděpodobná (Bouhassira et al., 2005; Krause, Backonja, 2003; Hamdan et al., 2024).

DN4 je 10položkový (7 symptomů + 3 klinické znaky), ve více jazycích opakovaně validovaný a v systematických přehledech vychází jako jeden z nejspolehlivějších nástrojů (citlivost kolem 80–85 %, specificita 75–80 %), I DN4 představuje „interview“ bez klinického vyšetření (Bouhassira et al., 2005; Mathieson et al., 2015).

LANSS je původní, klinikem vedená škála s fyzikálním vyšetřením; S-LANSS je čistě self-report verze odvozená z LANSS se stejným skórováním, navržená pro jednoduchý screening neuropatické bolesti bez přímé účasti lékaře (Bennett, 2001; Bennett et al., 2005).

Evropské guidelines, tedy doporučení EAN (Evropské neurologické akademie) a NeuPSIG (Specializované pracovní skupiny zaměřené na neuropatickou bolest (Neuropathic Pain Special Interest Group) při Mezinárodní asociaci pro studium bolesti (International Association for Study of Pain)) mu spolu s **LANSS/I-DN4** (Bennett, 2001; Bouhassira et

al., 2005) udělují silné doporučení pro použití v diagnostickém algoritmu neuropatické bolesti, zatímco S-LANSS a painDETECT dostávají doporučení slabší (Truini et al., 2023).

PainDETECT byl původně vyvinut pro bolest zad a umožnil velké epidemiologické studie s tisíci pacientů, přičemž dobře zachytí neuropatickou složku, ale některé novější práce upozorňují na nižší specifitu v určitých populacích (např. u pacientů s polyneuropatií, RS) (Freynhagen et al., 2016; Yilmazer et al., 2025; Freynhagen et al., 2006).

NPQ a **NPQ-SF** využívají kratší soubory klíčových deskriptorů a ukazují dobrou až velmi dobrou diskriminační schopnost (Mathieson et al., 2015; Krause, Backonja 2003).

Kromě čistě screeningových škál existují i **hodnoticí dotazníky** jako například **Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)** (Bouhassira et al., 2004), které kvantifikují různé dimenze neuropatické bolesti (spontánní, paroxysmální, evokovaná, parestézie) a používají se zejména pro detailní fenotypizaci a hodnocení efektu léčby (Attal et al., 2018). Validace české verze dotazníku NPSI byla provedena naší pracovní skupinou (Šrotová et al., 2015) a je součástí souboru komentovaných prací.

Konsenzem zůstává, že tyto nástroje významně usnadňují rozpoznání neuropatické bolesti v klinice i ve výzkumu, ale nesmějí nahrazovat kompletní klinické vyšetření – mají být spíše vstupním filtrem a strukturovanou oporou pro aplikaci diagnostických kritérií NeuPSIG (Attal et al., 2018; Truini et al., 2023).

Dotazníky zaměřené na screening i podrobnou fenotypizaci neuropatické bolesti využíváme velmi široce i v našich studiích, které jsou součástí souboru komentovaných prací. Jak již bylo zmíněno výše, validovali jsme českou jazykovou verzi dotazníku NPSI (Šrotová et al., 2015). Tento dotazník následně využíváme v řadě dalších studií zaměřených na problematiku neuropatické bolesti u roztroušené sklerózy (Šrotová et al., 2021) a diabetické neuropatie (Raputová et al. 2017; Kec et al., 2021; Raputová et al. 2022). Další dotazníky (PainDetect, DN4) pak využíváme v dalších studiích, zaměřených zejména na pacienty s neuropatickou komponentou bolestí vertebrogenních (Andrašínová et al. 2019, Vagaská et al. 2019).

Hlavní používané dotazníky ke screeningu a hodnocení symptomů neuropatické bolesti jsou uvedeny v tabulce č.2 (Tab.č.2).

Tab.č.2: Nejčastěji používané dotazníky pro diagnostiku neuropatické bolesti a podrobné hodnocení jejích symptomů

Typ nástroje	Příklady a charakteristika
Screening	DN4 / I-DN4, LANSS / S-LANSS, painDETECT, NPQ / NPQ-SF, ID-Pain
Hodnocení symptomů	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) a další škály kvality bolesti

DN4 (Douleur Neuropathique 4) (Bouhassira et al, 2005)

LANSS/S-LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) (Bennett, 2001; Bennett et al., 2005)

PainDETECT (PD-Q) (Freynhagen et al., 2006)

Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ a krátká verze NPQ-SF) (Krause, Backonja, 2003; Backonja, Krause, 2003)

ID-Pain (Portenoy, 2006)

Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (Bouhassira et al., 2004)

Klinické vyšetření senzitivity

Klinické vyšetření senzitivity představuje klíčový krok v diagnostice neuropatické bolesti. Mezinárodní doporučení zdůrazňují, že **neurologické vyšetření s pečlivým testováním čítí je základem diagnózy neuropatické bolesti** a v běžné klinické praxi často postačuje k jejímu stanovení (Haanpää et al., 2011; Cruccu et al., 2004). Bed-side senzitivní vyšetření (dotek, vibrace, chlad/teplo, vpich, detekce allodynie a hyperalgie) umožňuje prokázat přítomnost senzitivních deficitů i známek hypersenzitivity v oblasti bolesti a odlišit tak neuropatickou bolest od čistě nociceptivní (Rosner et al., 2024; Timmerman et al., 2018). Zjištěné senzitivní změny však musí být neuroanatomicky plausibilní, tedy odpovídat inervační oblasti postižené části somatosenzitivního nervového systému, což podporuje kauzální vztah mezi lézí a bolestí (Haanpää et al., 2011; Timmerman et al., 2018).

Klinické vyšetření senzitivity je také integrální součástí validovaných screeningových nástrojů, jako je DN4, kde kombinace subjektivních symptomů a objektivních známek alterace senzitivní percepce významně zlepšuje rozlišení neuropatické a neneuropatické bolesti (Bouhassira et al., 2005; Vandenkerkhof et al., 2017). I když sofistikovanější metody (kvantitativní testování senzitivity, neurofyzilogické testy, kožní biopsie) poskytují objektivnější důkaz postižení somatosenzitivního systému, jejich interpretace vždy vychází z výsledků klinického senzitivního vyšetření, které zůstává primárním a nepostradatelným nástrojem pro rozpoznání a klasifikaci neuropatické bolesti (Haanpää et al., 2011; Mistry et al., 2020).

Kvantitativní senzitivní testování, neurofyzilogie a zobrazování jako základ fenotypizace a personalizované léčby bolesti

Kvantitativní senzitivní testování (QST), neurofyzilogické metody a moderní zobrazovací techniky se dnes považují za klíčové nástroje pro identifikaci zapojených patofyzilogických mechanismů a pro fenotypizaci pacientů s neuropatickou/chronickou bolestí.

Na rozdíl od čistě subjektivního hodnocení bolesti umožňují objektivizovat funkční stav somatosenzitivního systému, rozlišit periferní a centrální senzitivizaci, ztrátu i zisk funkce a tyto nálezy následně propojit s odpovědí na léčbu (Pfau et al., 2012; Backonja et al., 2013; Backonja et al., 2009). To je základní předpoklad pro mechanisticky orientovaný a personalizovaný přístup k terapii – tedy volbu léčby podle převažujících mechanismů (např. periferní ektopická aktivita, centrální senzitivizace, deficity descendenní inhibice), nikoli jen podle diagnózy nebo anatomické lokalizace (Pfau et al., 2012; Treede et al., 2019).

Kvantitativní senzitivní testování (QST) a senzitivní fenotypy

QST představuje standardizovaný psychofyziologický protokol, který pomocí mechanických a termických podnětů kvantifikuje funkci silných A β vláken i tenkých A δ /C vláken a odpovídajících centrálních drah (Weaver et al., 2022; Backonja et al., 2009).

Protokol DFNS (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz, German Research Network on Neuropathic Pain) umožňuje měřit detekční a bolestivé prahy pro široké spektrum podnětů (teplo/chlad, dotyk, tlak), dynamické parametry (temporal summation – „wind-up“) i fenomény jako hyperalgie a allodynie (Weaver et al., 2022; Pfau et al., 2012; Backonja et al., 2013).

Kvantitativní senzitivní testování (QST) patří mezi psychofyzikální metody, takže vždy vyžaduje aktivní spolupráci vyšetřovaného a jeho podstatou je subjektivní odpověď na standardizované podněty (Mücke et al., 2016; Backonja et al., 2013).

Cílem komplexních laboratorních protokolů, jako je DFNS, je získat úplný somatosenzitivní profil, který kvantifikuje jak ztrátu funkce (porucha tenkých a/nebo silných vláken), tak získání funkce (hyperalgie, allodynie) v kožních i hlubších tkáních (Rolke et al., 2006; Mücke et al., 2016).

Technicky vyšetření probíhá v klidném prostředí se stabilní teplotou, vyšetřovaná osoba je v pohodlné poloze a obdrží standardizované instrukce k jednotlivým testům; obvykle se volí nejméně jedna postižená a jedna referenční (nepostižená) oblast, často např. obličej, ruka a/nebo noha (Rolke et al., 2006; Mücke et al., 2016).

Mezi hlavní limity QST patří jeho psychofyzikální povaha – výsledky závisí na porozumění instrukcím, motivaci a spolupráci pacienta, a proto je méně vhodné pro osoby s významnými kognitivními či jazykovými deficity, výraznou úzkostí, funkčními poruchami nebo v kontextu soudních sporů, kde je riziko zkreslení odpovědí (Rolke et al., 2006; Tutelman et al., 2024).

Dále je vyšetření relativně časově i technicky náročné, což omezuje širší rutinní použití a vede k vývoji zjednodušených protokolů (Hughes et al., 2024; Mücke et al., 2016).

Hlavní složky QST protokolu zahrnují termické testy, testování mechanických detekčních prahů, mechanické bolesti, hodnocení stimulus–response křivek, „wind-up“ (temporal summation), hodnocení vibračního cití a tlakové bolesti.

Termické testy (cold/warm detection thresholds – CDT, WDT; cold/heat pain thresholds – CPT, HPT; thermal sensory limen – TSL; paradoxical heat sensations – PHS) posuzují funkci A δ a C vláken, schopnost detekce chladu/tepla a termické bolesti (Rolke et al., 2006; Mücke et al., 2016).

Mechanická detekce (mechanical detection threshold – MDT) se obvykle vyšetřuje pomocí von Freyových monofilament a hodnotí funkci A β vláken, obdobně jako vibrační prahy (vibration detection threshold – VDT), vyšetřované s pomocí 64Hz ladičky či vibrometru (Rolke et al., 2006; Mücke et al., 2016).

Mechanická bolest (mechanical pain threshold - MPT) se hodnotí prostřednictvím reakcí na ostré mechanické podněty (vpich = pin-prick), a dále pomocí tzv. stimulus–response funkce, tedy hodnocení intenzity bolesti při sérii pin-prick podnětů různé síly (mechanical pain sensitivity – MPS). Posledním testem mechanické bolesti je detekce dynamické mechanické allodynies (DMA/ALL), kdy hodnotíme, zda lehký dotyk štětcem, vatou či tamponem vyvolává bolest (Rolke et al., 2006; Mücke et al., 2016).

„Wind-up ratio“ (WUR) srovnává bolest po jednom pin-prick podnětu a po sérii rychle opakovaných podnětů stejné intenzity a je ukazatelem centrální senzitivizace (Rolke et al., 2006; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009).

Tlaková bolest (pressure pain threshold – PPT) se vyšetřuje tlakovým algometrem, který postupným nárůstem vyvíjeného tlaku stimuluje nociceptory zejména v hlubších strukturách (sval, kost, kloub) a pomáhá zhodnotit jak periferní, tak případně centrální změny nocicepce, zejména u muskuloskeletálních bolestí (Rolke et al., 2006; Uddin, MacDermid, 2016; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009).

Výsledkem kompletní baterie je tzv. Z-transformovaný senzitivní profil, který hodnotí odchylky od normativních hodnot (Rolke et al., 2006; Mücke et al., 2016).

Z-transformace je statistická úprava dat, kdy je základní hodnota příslušného parametru převedená na počet směrodatných odchylek, o které se liší od průměru normativních dat v odpovídající lokalitě a podskupině normativního souboru dle věku a pohlaví.

QST je určeno zejména pro hodnocení a monitorování somatosenzitivních poruch u neuropatií (silných i tenkých vláken), pro diagnostiku a sledování evokovaných bolestí (mechanická a termická allodynie, hyperalgie) a pro výzkum mechanismů chronické bolesti (např. fibromyalgie, osteoartróza, chronická bolest zad) včetně identifikace nociplastické a centrálně mediované bolesti (Weaver et al., 2022; Rolke et al., 2006; Backonja et al., 2013; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009).

Na základě QST lze u neuropatické bolesti identifikovat typické **senzitivní fenotypy** (např. ztrátový – sensory loss, termická hyperalgie, mechanická hyperalgie), které odrážejí různé kombinace periferního poškození a centrální senzitivizace (Pfau et al., 2012; Raputová et al., 2022). Studie prokázaly, že tytéž diagnózy (např. bolestivá polyneuropatie, radikulopatie) obsahují různé senzitivní fenotypy, a tyto podskupiny mohou odlišně reagovat na specifická analgetika (např. blokátory sodíkových kanálů) (Sachau, Baron, 2021).

Kombinace QST s dotazníkovými nástroji (např. NPSI) umožňuje zachytit jak spontánní, tak evokované symptomy a nabízí možný přístup k fenotypizaci senzitivního profilu pacienta (Sachau, Baron, 2021; Bordeleau et al., 2024). Přes tyto výhody kvantitativního testování senzitivity však nadále platí, QST nemá být samostatným diagnostickým testem neuropatické bolesti, ale pouze doplňkem k anamnestickému a klinickému vyšetření, neurofyzilogii a ev. zobrazování (Backonja et al., 2013; Backonja et al., 2009).

Problematicke kvantitativního testování senzitivity a senzitivního profilování se věnuje velká část souboru komentovaných prací. Možnosti testování jednotlivých senzitivních modalit (kvalitativní, semikvantitativní i kvantitativní) shrnuje minimonografie Vyšetření senzitivity (Vlčková, Šrotová, 2014). Na tuto práci navazuje validační studie české verze komplexního DFNS QST protokolu (Šrotová et al., 2015). Takto validovaný protokol jsme následně využívali pro senzitivní profilování u pacientů s neuropatickou bolestí u řady různých diagnostických jednotek, především u roztroušené sklerózy (Šrotová et al., 2021), diabetické neuropatie (Rapunová et al., 2017; Rapunová et al., 2022; Kec et al., 2021) a vertebrogenních syndromů (Andrašínová et al., 2019; Vagaská et al., 2019). Konkrétní nálezy senzitivních profilů u jednotlivých diagnostických jednotek jsou podrobně uvedeny v komentářích k jednotlivým komentovaným studiím, resp. ve studiích jako takových. Obecně lze zhodnotit, že výskyt bolesti je častěji spojen s tzv. deafferentačním (ztrátovým, „sensory loss“) profilem, zatímco hyperalgie, resp.

tzv. „irritable nociceptor“ profil není překvapivě spojen s přítomností spontánní neuropatické bolesti centrálního ani periferního typu.

Dynamické kvantitativní testování senzitivity (dynamické QST)

Dynamické metody umožňují hodnocení funkce centrálních modulačních mechanismů uplatňujících se v patofyziologii bolesti a její percepce.

Dynamické QST je zaměřeno hlavně na dvě klíčové domény: **ascendentní facilitaci** bolesti (časová sumace - temporal summation, TS) a **descendentní inhibici** bolesti (podmíněná modulace bolesti - conditioned pain modulation, CPM) (Petersen et al., 2020; Arant et al., 2021; Kincová et al., 2019). Tyto testy umožňují nepřímo posoudit funkční stav centrálních modulačních mechanismů neuropatické bolesti – tzv. centrální senzitivizaci a funkčnost endogenních antinocicepčních mechanismů (Mackey et al., 2017; Petersen et al., 2020; Arant et al., 2021).

Hlavní metody dynamického QST

Časová sumace (Temporal summation - TS)

TS hodnotí nárůst bolesti při sérii stejných středně bolestivých podnětů (např. 10 opakovaných tepelných stimulů). Pokud pacient udává abnormální zvýšení vnímané bolesti mezi prvním a posledním podnětem, ukazuje test na zvýšenou centrální senzitivizaci (Petersen et al., 2020; Arant et al., 2021; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009). U řady bolestivých stavů (osteoartróza, fibromyalgie, IBS, některé neuropatické bolesti) je TS oproti zdravým kontrolám významně zvýšena (Petersen et al., 2020; Arant et al., 2021). TS se běžně používá v klinických studiích jako marker ascendentní facilitace nocicepce a dynamické centrální senzitivizace (Petersen et al., 2020; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009).

Podmíněná modulace bolesti (Conditioned pain modulation - CPM)

CPM testuje účinnost endogenních descendentních inhibičních drah. Typicky se měří práh či intenzita bolesti testovacího podnětu (např. tlak či teplo) před a během/po aplikaci vzdáleného bolestivého „kondicionujícího“ podnětu (např. studená voda pro ruce – cold pressor test) (Petersen et al., 2020; Mackey et al., 2017; Backonja et al., 2013). Pokud v přítomnosti kondicionující bolesti klesne vnímání testovací bolesti, je CPM efekt považován za funkční („bolest tlumí bolest“).

Porucha CPM byla popsána u mnoha chronických bolestivých stavů (např. osteoartróza, různé nociplastické syndromy) (Petersen et al., 2020; Arant et al., 2021) a vyjadřuje

sníženou schopnost mozku tlumit přicházející nociceptivní signály, což je jedním z mechanismů usnadňujících přechod bolesti do chronicity (Treede, 2019).

Další dynamická paradigmata zahrnují offset analgezii (výrazné snížení bolesti po malém poklesu intenzity podnětu) a exercise-induced hypoalgesii (hypoalgezie po zátěži). U zdravých osob bývají přítomny, u pacientů s chronickou bolestí jsou často narušeny (Petersen et al., 2020).

Dynamické QST umožňuje charakterizovat centrální zpracování bolesti a přispívá k fenotypizaci pacientů do podskupin s převahou centrální facilitace či poruchy inhibice (Mackey et al., 2017; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009). To může pomoci:

- lépe rozlišit nociceptivní, neuropatickou a nociplastickou komponentu bolesti (Weaver et al., 2022; Nurmikko et al., 2024)
- identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem rozvoje chronické pooperační bolesti – deficity v dynamických QST (TS, CPM) jsou navrhovány jako prediktory rizika chronifikace (Petersen et al., 2020; Treede, 2019; Paredes et al., 2021)
- předpovědět odpověď na analgetickou léčbu – systematické přehledy ukazují, že TS a CPM jsou nejkonzistentněji spojeny jak s predikcí rozvoje chronické bolesti i efektu farmakoterapie (Petersen et al., 2020; Arant et al., 2021)
- sledovat účinnost neuromodulačních metod (např. míšní stimulace), kde se dynamické QST (TS, CPM, dynamická alodynie) využívá ke kvantifikaci změn centrálního zpracování bolesti (Nurmikko et al., 2024).

Dynamické QST se začleňuje i do zkrácených, časově úsporných protokolů kombinujících statická a dynamická měření (např. 20minutový protokol zahrnující TS, CPM a offset analgezii), které vykazují dobrou až velmi dobrou krátkodobou spolehlivost. Na druhou stranu, dlouhodobá test-retest spolehlivost dynamických parametrů je obecně horší než u statických QST parametrů (vyšší variabilita u WUR/TS i CPM), což omezuje využití pro individuální dlouhodobé monitorování (Vincenot et al., 2024)

Dynamické QST je podobně jako jiné QST modality plně psychofyzikální metoda, vyžadující aktivní spolupráci a porozumění instrukcím; výsledky mohou ovlivnit kognitivní poruchy, úzkost či motivace (Backonja et al., 2013; Arendt-Nielsen, Yarnitsky, 2009). Metodická heterogenita je značná – existuje více způsobů, jak TS a CPM měřit (typ

podnětu, intenzita, výpočet indexu), což komplikuje srovnávání studií a zobecnění nálezů (Petersen et al., 2020; Paredes et al., 2021). Konsenzuální doporučení (např. NeuPSIG) proto zdůrazňují nutnost standardizovaných protokolů, pevných instrukcí a referenčních hodnot dle věku, pohlaví a místa měření (Backonja et al., 2013; Weaver et al., 2022).

Dynamické QST (zejména temporal summation a conditioned pain modulation) představuje klíčový nástroj k objektivizaci centrálního zpracování bolesti. Umožňuje odhalit centrální senzitivizaci a poruchu descendentní inhibice, přispívá k predikci chronicity a léčebné odpovědi a otevírá cestu k individualizované, mechanismy řízené terapii bolesti. Současné však vyžaduje pečlivou standardizaci a interpretaci v kontextu klinického obrazu.

Naším zkušenostem s metodami dynamického QST se věnují i některé práce zařazené do souboru komentovaných prací. V práci Kincová et al. (2016) jsme se věnovali vyšetření TS a CMP v souboru zdravých dobrovolníků, ověřili jsme funkčnost testování obou metod pomocí termoalgických podnětů a potvrdili normální nálezy obou testů v souboru zdravých dobrovolníků. Zajímavým zjištěním této práce je průkaz vyššího antinocicepčního nastavení těchto mechanismů u žen v ovulační fázi menstruačního cyklu (Kincová et al., 2016). Obě metody byly dále využity ve studii, zaměřené na senzitivní profilování u pacientů s centrální neuropatickou končetinovou bolestí u roztroušené sklerózy (Šrotová et al., 2021). Ani jeden z dQST testů však v této studii neprokázal významný rozdíl mezi RS pacienty s neuropatickou bolestí a bez bolesti a dokonce ani rozdíl vůči skupině zdravých kontrol, což svědčí proti významné dominantní roli centrální senzitivizace či poruchy descendentní inhibice v patofyziologii centrální neuropatické končetinové bolesti (Šrotová et al., 2021).

Tento závěr je v souladu i s daty z jiných klinických jednotek potenciálně se manifestujících neuropatickou bolestí (např. diabetické neuropatie), kde „gain-of-function“ fenomény nevysvětlují přítomnost spontánní bolesti (Raputová et al., 2017).

Další objektivní metody diagnostiky neuropatické bolesti

Vedle anamnestického vyšetření (většinou využívající standardizované dotazníky) a klinické vyšetření senzitivity případně rozšířené o QST (ev. jeho dynamické aplikace) je pro stanovení diagnózy „definitivní“ neuropatické bolesti klíčové objektivně prokázat lézi somatosenzitivního systému. To zajišťují především neurofyzilogické a morfologické metody, které doplňují klinické vyšetření.

Rutinní elektrofyziologie: elektromyografické vyšetření (EMG), somatosenzitivní evokované potenciály (SSEPs)

Elektromyografické vyšetření

Elektromyografické vyšetření hodnotí funkci silných myelinizovaných A β vláken; podle průkazu zpomalení rychlostí vedení s případnými bloky či chronodisperzí akčních potenciálů a/nebo snížení amplitud metoda potvrdí přítomnost periferně neurogenních lézí a umožní rozlišit demyelinizační či axonální typ postižení. EMG se tak uplatní v diagnostice různých typů polyneuropatií, mononeuropatií, radikulopatií nebo plexopatií (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Hubli, Leone, 2024), tedy typických příčin periferní neuropatické bolesti.

Limitem metody je výše zmíněná skutečnost, že reflektuje výhradně stav silných nervových vláken. U pacientů s neuropatií tenkých vláken je proto EMG nález typicky zcela normální. U běžných smíšených neuropatií (postihujících silná i tenká vlákna), například diabetické či leprózní polyneuropatie, však již vyšetření umožní objektivizovat postižení a potvrzuje požadovanou přítomnost léze somatosenzitivního systému (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Hubli, Leone, 2024).

Výzkumně jsme se tématu EMG cíleně věnovali v jedné z prací, zaměřené na význam hodnocení A-vln u periferních neuropatií obecně (v kontextu naší práce bez přímé souvislosti s neuropatickou bolestí). A-vlna je pozdní motorická odpověď, která se při motorických neurografiích zaznamenává za M-vlnou a odráží abnormní zpětné vzruchy v motorickém systému. Vzniká při demyelinizaci nebo časně axonální regeneraci a

představuje tak marker patologicky změněného nervu, nikoli přímo bolesti. Typicky je přítomna u různých neurogenních postižení, jako jsou demyelinizační neuropatie, radikulopatie nebo časné neuropatie, ale může se objevit i u zdravých osob. V takových případech může představovat časný ukazatel zvýšeného rizika budoucí neuropatie či radikulopatie; dlouhodobé sledování ukázalo, že výskyt A-vln u jinak normálního EMG zvyšuje pravděpodobnost pozdějšího rozvoje elektrofyziologických abnormalit v daném nervu s odds ratio přibližně 2,7–30 podle konkrétního nervu (Šrotová et al., 2017).

Ve vztahu k neuropatické bolesti bylo zjištěno, že u pacientů s leprózní neuropatií se A-vlna vyskytovala ve 79,5 % nervů spojených s neuropatickou bolestí, ale jen v 17,2 % nervů bez ní. Mezi skupinami přitom nebyl významný rozdíl v senzitivních funkcích ani svalové síle (Garbino et al., 2022). Přítomnost A-vln tak významně korelovala s neuropatickou bolestí, nezávisle na typu nervu či přítomnosti reakce, a autoři navrhují A-vlnu jako možný neurofyziologický marker neuropatické bolesti alespoň u periferní neuropatie u lepry (Garbino et al., 2022).

V klinické praxi však není A-vlna sama o sobě zatím obecně považována za specifický ukazatel neuropatické bolesti, ale dokládá drobnou strukturální či elektrickou abnormalitu periferního nervu, která je nutnou podmínkou vzniku neuropatické bolesti. V kombinaci s dalšími parametry kondukčních studií, jehlovou EMG a klinickým obrazem posiluje podezření na neuropatický mechanismus bolesti a může podpořit rozhodování o diagnóze i prognóze periferních neuropatií (Garbino et al., 2022; Šrotová et al., 2017; Rubin, 2021).

Somatosenzitivní evokované potenciály

Somatosenzitivní evokované potenciály (SEP) hodnotí funkci tractus spino-bulbo-thalamicus, tedy senzitivní dráhy zprostředkující percepci modalit vedených silnými nervovými vlákny. Umožňují tedy prokázat postižení somatosenzitivních nervových drah v centrálním nervovém systému a jsou užitečné zejména u míšních, posttraumatických a dalších centrálních lézí, i když se přímo netýkají nocicepce (Hubli, Leone, 2024).

Specializované „pain-related“ evokované potenciály

Tyto techniky selektivně aktivují tenká nociceptivní vlákna (A δ , částečně C) a spinothalamické dráhy. Aktivace probíhá formou aplikace cíleně noxických podnětů, následně se detekují kortikální (ev. výjimečně spinální) odpovědi.

Slouží k objektivnímu hodnocení funkce tenkých vláken a spinothalamických drah, m.j. u pacientů s neuropatickou bolestí (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Madsen et al., 2014; Hubli, Leone, 2024). Podle způsobu aktivace a testované modality podnětů jsou rozlišovány čtyři hlavní skupiny pain-related evokovaných potenciálů (EP):

Laserem evokované potenciály (LEPs)

LEPs využívají velmi rychlé zahřívání kůže infračerveným laserem. Krátký, prostorově omezený tepelný impulz vyvolá selektivní aktivaci volných nervových zakončení A δ (a při speciálním protokolu i C vláken) v dermo-epidermálním rozhraní, bez významné koaktivace silných A β vláken (Madsen et al., 2014; Lejeune et al., 2022; Opsommer et al., 2021).

LEPs jsou dobře zavedené u periferních i centrálních lézí (míšní, mozkový kmen, thalamus, kortex) a patří mezi nejcitlivější metody umožňující průkaz postižení tenkých vláken a spinothalamických drah, např. v kontextu neuropatické bolesti po cévní mozkové příhodě či po míšním poranění (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Casanova-Mollá et al., 2011; Opsommer et al., 2021). Vyžadují však speciální vybavení a jsou omezeně dostupné: v současnosti je metoda k dispozici jen na několika málo pracovištích po celém světě, takže její význam pro rutinní diagnostiku neuropatické bolesti v běžné klinické praxi je omezený. V České republice tato metoda dostupná není.

Contact Heat Evoked Potentials (CHEPs)

CHEPs představují kontaktní analogii LEPs. Ke stimulaci tenkých nervových vláken využívají rychle se zahřívající termosondu (typicky s rychlostí nárůstu teploty 70 °C/s, nově jsou dostupná i zařízení umožňující dosahovat až rychlosti 250–300 °C/s). Tato termosonda je přiložena ke kůži, přičemž krátký tepelný ramping (např. z 32–35 °C na 50–60 °C) synchronně aktivuje termické-nociceptory A δ (a částečně C) (Madsen et al., 2014; Lejeune et al., 2022). Snímání probíhá pomocí elektrod umístěných na skalpu v konkrétních místech dle mezinárodního systému 10-20, standardně využívaného

v rámci EEG vyšetření. Hodnotí se zejména vertexová komponenta N2–P2; prodloužené latence a snížené amplitudy jsou markerem léze tenkých vláken nebo spinotalamické dráhy (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Madsen et al., 2014; Casanova-Mollá et al., 2011).

CHEPS se používají k diagnostice a monitorování neuropatie tenkých vláken a bolestivých polyneuropatií, kde dobře korelují s hustotou intraepidermálních nervových vláken (IENF) a podle některých studií mohou mít dokonce vyšší diagnostickou validitu než tepelné prahy v rámci QST vyšetření (Madsen et al., 2014; Casanova-Mollá et al., 2011; Wu et al., 2017).

Mezinárodní multicentrické studie poskytly detailní normativní hodnoty pro různé dermatomy a věkové kategorie, což umožňuje klinickou interpretaci nálezů včetně hodnocení výskytu proximo-distálního gradientu typického pro polyneuropatie (Granovsky et al., 2016; Rosner et al., 2018).

Vedle hodnocení periferně neurogenních změn se CHEPs využívají také k hodnocení míšních lézí a postižení spinotalamických drah. Abnormality CHEPs byly popsány u poranění míchy, při PSPS (Persistent Spinal Pain Syndrome, syndrom přetrvávající bolesti páteře, nový termín, který nahrazuje dřívější označení *failed back surgery syndrome*, tedy „syndrom neúspěšně operované páteře“) i u CRPS (Complex Regional Pain Syndrome, komplexní regionální bolestivý syndrom, chronické onemocnění, typicky se manifestující velmi silnými bolestmi, které obvykle postihují některou z končetin a jsou spojené se senzitivními, autonomními, motorickými a trofickými změnami). U těchto jednotek mají CHEPs potenciál zachytit vedle ztráty periferních tenkých nervových vláken také známky periferní/centrální senzitivizace podle směru změny amplitud (Lima Pessôa et al., 2025; Allmendinger et al., 2024; Opsommer et al., 2021).

Problematické CHEPs se věnuje jedna z prací komentovaného souboru (Joppeková et al., 2025) reflektující naše vlastní výzkumné zkušenosti s touto modalitou. Práce je zaměřena na využití CHEPs u pacientů s klinicky asymptomatickou degenerativní kompresí krční míchy (ADCC), rozšiřuje koncept detekce časného, funkčního postižení míšních drah a pomáhá tak odhalit časná subklinická míšní postižení. Ze studie vyplývá, že abnormální dermatomální CHEPs jsou časté i u asymptomatických pacientů a korelují s jinými známkami subklinického postižení (např. změny detekovatelné pomocí jiných elektrofyzilogických modalit, především EMG vyšetřením), ale také se závažností

stenózy. Výsledky studie tak poskytují významný argument pro zařazení CHEPs do komplexního panelu biomarkerů časně myelopatie (vedle MR spektroskopie a dalších pokročilých zobrazovacích metod). Uvedená vyšetření mohou významně zpřesnit identifikaci pacientů s reálným rizikem progresu, u kterých by poté mohlo být indikováno „preventivní operační řešení“. (Joppeková et al., 2025).

Elektricky evokované pain-related potenciály

Do této skupiny patří techniky, které používají k selektivnímu dráždění nociceptorů nízkointenzitní elektrickou stimulaci:

Intraepidermální elektricky evokované potenciály: tyto EP používají jemnou jehlovou či speciální intraepidermální elektrodu, která při nízké intenzitě elektrické stimulace aktivuje převážně A δ nociceptory. Při podnětech pod cca 2násobek percepčního prahu lze získat spolehlivé „pain-related“ SEPs, aniž by se výrazně aktivovala nenociceptivní A β vlákna; při vyšších intenzitách selektivita mizí (Madsen et al., 2014). Metoda je zatím převážně experimentální, ale nabízí elektrickou alternativu k tepelné stimulaci (Madsen et al., 2014, Hubli, Leone, 2024).

Pain-related evoked potentials s použitím běžných povrchových elektrod (PREPs): tato metoda využívá ke stimulaci EP konvenční povrchové elektrody (prstové kroužky, „cup“ elektrody na kůži), které generují krátké elektrické impulzy. I přes současnou aktivaci A β vláken bylo u zdravých dobrovolníků prokázáno, že vertexové N1–P1/N2 potenciály mají vedení a blokové chování (ischemický blok A δ) odpovídající A δ nociceptorům (Guiloff et al., 2022). Tyto PREPs by mohly být klinicky dostupnější alternativou k CHEPs, jejich specifita vůči nociceptivnímu systému i klinická užitečnost ale vyžadují další validaci (La Cesa et al., 2018, Guiloff et al., 2022).

Pain-related evoked potentials s použitím povrchové koncentrické elektrody (SE-PREPs, surface concentric electrode PREPs): u těchto pain-related EP probíhá stimulace pomocí speciální koncentrické povrchové elektrody. Studie s farmakologicky/capsaicinem navozenou denervací epidermis ukázala, že na rozdíl od LEPs a CHEPs, které po funkční inaktivaci či reverzibilním strukturálním poškození tenkých nervových vláken mizí, zůstávají SE-PREPs nezměněné, což svědčí proti jejich nociceptivní selektivitě (La Cesa et

al., 2018). Pro diagnostiku neuropatické bolesti se proto SE-PREPs nepovažují za plně „pain-specifické“ (La Cesa et al., 2018).

Mechanicky a chladově evokované pain-related potenciály

Rozvoj posledních let přinesl i mechanické (pinprick-evokované potenciály) a chladové (cool-evoked potentials) nociceptivní EP.

Pinprick-evokované potenciály (PEPs): používají plochý mechanický stimulátor („flat tip“) aplikující krátké, ostře vnímané mechanické podněty, které preferenčně aktivují typ I A-mechano-heat (AMH) nociceptory. Kortikální odpověď má podobnou morfologii jako CHEPs po aktivaci typ II AMH vláken, ale s kratší latencí (Madsen et al., 2014). PEPs se ukázaly jako slibný nástroj pro hodnocení mechanické hyperalgie a senzitivizace nociceptivního systému (experimentální sekundární hyperalgie) (Madsen et al., 2014).

Cold-evoked potentials (CEPs): pro stimulaci odpovědi používají kratší chladové podněty, generované upravenou termosondou (v rámci stimulace dojde k poklesu teploty termosondy např. z 35 °C na 32–30 °C). Tato stimulace generuje kortikální odpovědi z ne-nociceptivních vláken pro chlad (především A δ) (Madsen et al., 2014). V současnosti jde převážně o experimentální techniku, která doplňuje panel vyšetření tenkých vláken, zvláště u fenotypů s chladovou alodynii.

Tyto metody poskytují objektivní důkaz narušením integrity nociceptivních (nebo nenociceptivních) senzitivních nervových drah a je možné je použít jako konfirmační testy v diagnostice neuropatické bolesti.

Sympatická kožní odpověď (Sympathetic skin response - SSR)

Sympathetic skin response (SSR) je jednoduchá a široce dostupná neurofyzilogická metoda hodnotící funkci postgangliových sympatických vláken typu C, tedy autonomních tenkých nervových vláken. SSR je definována jako změna kožního potenciálu po akustickém, elektrickém nebo nociceptivním stimulu, přičemž výsledná odpověď odráží integritu sudomotorické sympatické inervace. Na rozdíl od klasických kondukčních studií periferních nervů, které hodnotí především funkci silných myelinizovaných vláken, poskytuje SSR nepřímý, avšak objektivní ukazatel postižení autonomního nervového systému, tedy vláken tenkých. U některých jednotek (např. CRPS) se mohou tato

autonomní tenká nervová vlákna dokonce přímo podílet na patogenezi neuropatické bolesti (Somensi et al., 2021; Li et al., 2020).

Ve vztahu k neuropatické bolesti má SSR zvláštní význam právě u onemocnění, kde je typická kombinace senzitivního i autonomního postižení. U pacientů s leprózní neuropatií je SSR často nepřítomná nebo výrazně patologická navzdory relativně chudému či dokonce zcela normálnímu nálezu na EMG, což svědčí pro převládající (nebo dokonce výhradní) postižení tenkých vláken. Tento nálezkoreluje s přítomností výrazné neuropatické bolesti a dokumentuje, že autonomní dysfunkce může být klíčovou součástí neuropatického syndromu i při minimálních změnách na silných vláknech (Somensi et al., 2021). SSR tak v těchto případech slouží jako citlivý marker kombinovaného autonomního a senzitivního poškození, které nemusí být zachyceno rutinní elektrofyzologií.

Diagnostická hodnota SSR dále roste při jejím kombinovaném použití s metodami hodnotícími somatická tenká nervová vlákna, jako jsou např. výše zmíněné CHEPs. Zatímco CHEPs poskytují informaci o funkci nociceptivních A δ vláken a spinotalamické dráhy, SSR vypovídá o funkční integritě autonomních C vláken. Jejich kombinace tak umožňuje funkčně rozlišit izolované postižení senzitivních tenkých nervových vláken od kombinované senzitivní a autonomní neuropatie. Tento přístup je zvláště užitečný u diabetické neuropatie, kde bývá časté paralelní postižení nociceptivních i autonomních vláken a kde samotné klinické hodnocení nemusí umožnit přesné určení rozsahu poškození (Li et al., 2020).

Z klinického hlediska představuje SSR cenný doplňkový nástroj v diagnostickém algoritmu neuropatické bolesti, zejména u pacientů s podezřením na neuropatii tenkých vláken, s dysautonomními příznaky (poruchy pocení, vazomotoriky, ortostatická intolerance) a s výraznou bolestí při minimálních či žádných abnormitách na EMG. Patologický nálezk SSR v tomto kontextu podporuje přítomnost objektivní léze nervového systému a přispívá ke splnění kritérií pro „definitivní“ neuropatickou bolest, zejména pokud je interpretován v kombinaci s CHEPs, QST a klinickým obrazem (Somensi et al., 2021; Li et al., 2020).

Naše zkušenosti se SSR dokumentuje práce Vlčková et al. (2016). V rámci této studie byla SSR vyšetřena u větších souborů zdravých kontrol a pacientů s bolestivou polyneuropatií

(asi v polovině případů se jednalo o čistou neuropatii tenkých vláken, polovina pacientů měla kombinované postižení vláken tenkých a silných). Studie umožnila vytvoření věkově stratifikovaných normativních dat pro jednotlivé parametry SSR odpovědí a potvrdila, že SSR vykazuje u pacientů s neuropatií tenkých vláken i u pacientů s kombinovaným postižením vláken tenkých a silných signifikantně vyšší četnost abnormit ve srovnání se souborem zdravých kontrol. Nespolehlivějším patologickým nálezem je absence SSR odpovědi, zatímco validita změn amplitud a latencí se jeví nižší. Celkově vykazuje SSR jen relativně nízkou senzitivitu v detekci neuropatie tenkých vláken a nelze ji doporučit jako jediný provedený diagnostický test.

Mikroneurografie

Mikroneurografie představuje unikátní neurofyzilogickou metodu umožňující přímý záznam aktivity jednotlivých periferních nervových vláken, zejména A δ a C vláken. Poskytuje tak detailní vhled do funkce nociceptivního systému a umožňuje přesně zachytit patologické jevy, jako je spontánní či ektopická aktivita, abnormální odpovědi na podněty nebo změny ve vzorcích výbojů. Díky tomu významně přispívá k pochopení patofyziologických mechanismů neuropatické bolesti.

Metoda je však technicky i časově velmi náročná, vyžaduje zkušeného vyšetřujícího a specializované vybavení, a proto zůstává doménou vysoce specializovaných pracovišť. V současnosti je využívána především ve výzkumném kontextu a její rutinní klinické použití je omezené (Verdugo et al., 2022).

Morfologické techniky: kožní biopsie a korneální konfokální mikroskopie

Vedle výše vyjmenovaných metod reflektujících funkční stav nervového systému, lze k potvrzení léze somatosenzitivního nervového systému samozřejmě využít i metody morfologické. K těm můžeme zařadit běžná zobrazovací vyšetření objektivizující postižení somatosenzitivních drah v oblasti míchy nebo mozku (CT či MRI) (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Hubli, Leone, 2024) či periferních nervů (zejména MR neurografie nebo UZ vyšetření periferních nervů). Za morfologický korelát léze periferního nervu lze nepochybně považovat i vyjádření operátora, konfirmující postižení odpovídajících nervových struktur během operačního zákroku. Nesporná je i diagnostická validita biopsie periferního nervu (nejčastěji n. suralis).

Vedle těchto metod patří k morfologickým technikám ještě 2 metody poskytující informaci o morfologických charakteristikách tenkých nervových vláken (jejich počtu, větvení a ev. dalších morfologických změnách, svědčících pro jejich postižení) a to v kůži (kožní biopsie s hodnocením intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken) nebo v rohovce (hodnocení rohovkové inervace pomocí korneální konfokální mikroskopie).

Kožní biopsie s kvantifikací hustoty intraepidermálních nervových vláken

Kožní biopsie s kvantifikací hustoty intraepidermálních nervových vláken je považována za hlavní morfologickou metodu pro diagnostiku neuropatií tenkých vláken (Devigili et al., 2008, Lauria et al., 2010, Buršová et al., 2012).

Snížená hustota těchto vláken objektivně potvrzuje postižení tenkých vláken, avšak neposkytuje informaci o funkčním stavu nociceptivních drah ani o přítomnosti centrální senzitivizace a nekoreluje spolehlivě s přítomností neuropatické bolesti (Devigili et al., 2008, Lauria et al., 2010, Buršová et al., 2012). Na rozdíl od QST jde ale o jednoznačně objektivní metodu, nevyžadující spolupráci pacienta a poskytující spolehlivé a reprodukovatelné informace o stavu intraepidermální inervace. V této souvislosti lze metodu využít mimo jiné k monitoraci změn stavu tenkých nervových vláken v čase prostřednictvím opakovaných vyšetření. Oporu pro využití metody v této indikaci přinesla m.j. jedna z našich studií, která je také součástí souboru komentovaných prací (Divišová et al., 2016). Z této studie vyplývá, že změna IENFD není v čase lineární a měla by se optimálně vyjadřovat jako relativní poměr k výchozí hodnotě, nikoli jako prostý rozdíl v absolutních počtech vláken (Divišová et al., 2016). Studie přinesla i „normativní“

hodnoty reflektující fyziologický, věkem podmíněný pokles počtu intraepidermálních nervových vláken. Hodnoty přesahující takto zjištěné fyziologické rozmezí je tedy možné považovat za patologicky akcelerovaný úbytek tenkých nervových vláken v rámci rozvoje jejich neuropatie. Je však nutné si uvědomit, že kožní biopsie je miniinvazivní zákrok a počet možných opakování vyšetření je omezený.

Korneální konfokální mikroskopie

Korneální konfokální mikroskopie umožňuje neinvazivní zobrazení tenkých nervových vláken v oblasti rohovky. Jedná se o neinvazivní dobře opakovatelnou metodu, vyžadující speciální typ mikroskopu. Metoda je objektivní a výsledek není ovlivnitelný pacientem, přesto vyžaduje jeho spolupráci čistě pro zajištění technické realizace vyšetření. Určitým limitem metody je její nižší senzitivita v diagnostice běžných „length-dependent“ neuropatií: u většiny polyneuropatií jsou subjektivní symptomy i objektivní známky neurogenního poškození vyjádřeny především v distálních částech končetin. Nález v oblasti rohovky tak nemusí vykazovat jednoznačné změny. Přesto metoda zejména v kombinaci s CHEPs, kožní biopsií a/nebo QST rozšiřuje diagnostické možnosti neuropatie tenkých vláken a je vhodným doplňkem diagnostického algoritmu (Tavakoli et al. 2012).

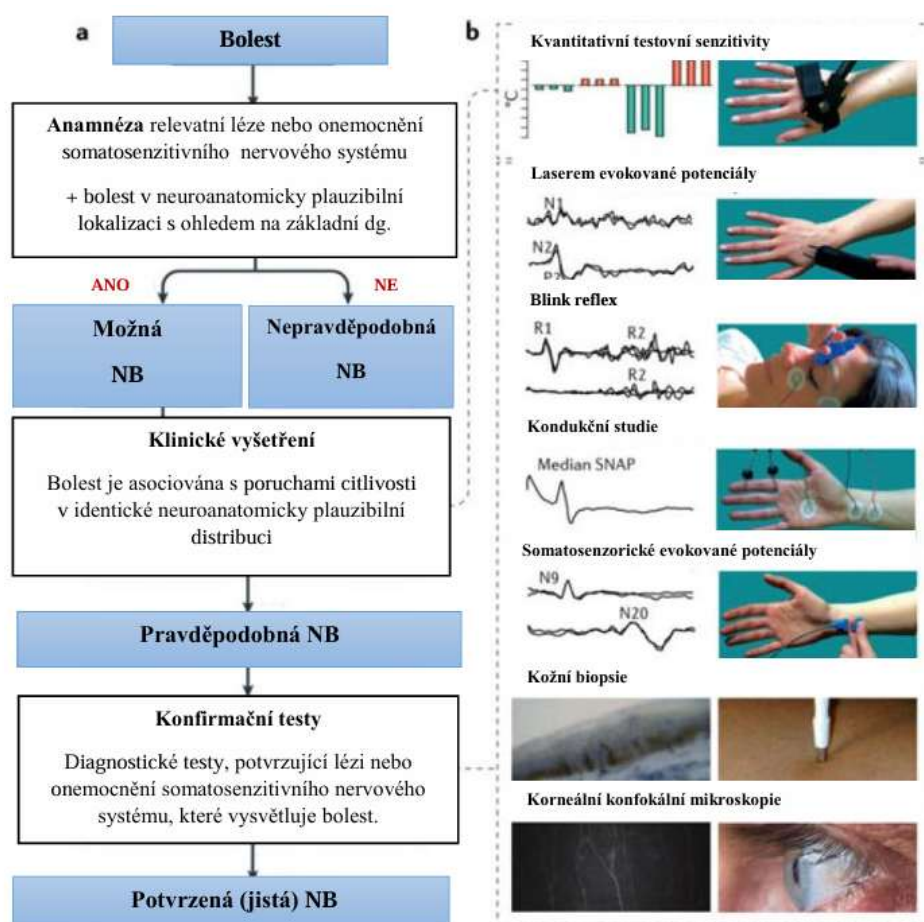
Souhrnný algoritmus diagnostiky neuropatické bolesti

Jak vyplývá z dosud uvedeného, komplexní diagnostika neuropatické bolesti typicky kombinuje (1) anamnézu, potenciálně rozšířenou o screeningové dotazníky jako jsou DN4 nebo painDETECT, a umožňující identifikovat přítomnost typických popisných charakteristik neuropatické bolesti, a (2) klinické neurologické vyšetření vč. podrobného hodnocení senzitivních funkcí, v případě potřeby doplněné o QST či dynamické QST testy, které umožní prokázat přítomnost senzitivní dysfunkce v oblasti bolesti a současně umožňují zhodnotit funkční senzitivní profil (deafferentační nebo naopak „iritační nociceptor“ s allodynii či hyperalgií). Na základě těchto dvou kroků lze podle publikovaných diagnostických algoritmů (Treede et al., 2008; Truini, 2017; Finnerup et al. 2016) stanovit diagnózu pravděpodobné neuropatické bolesti.

Na tento základ navazují vyšetření s cílem objektivizovat lézi somatosenzitivního systému: magnetická rezonance (při centrální neuropatické bolesti může prokázat lézi CNS), EMG (vč. hodnocení A-vln) nebo SEP pro hodnocení funkce silných nervových vláken a spino-bulbo-thalamických drah, CHEPs a LEPs, ev. další PREPs, případně SSR pro posouzení funkce tenkých nervových vláken a nociceptivního systému, kožní biopsie či rohovková mikroskopie pro morfologické potvrzení neuropatie tenkých vláken. Pro „definitivní“ neuropatickou bolest je zásadní, aby alespoň jedna z těchto objektivních metod prokázala lézi somatosenzitivního systému odpovídající charakteru a lokalizaci bolesti (Garcia-Larrea, Hagiwara, 2019; Hubli, Leone, 2024; Verdugo et al., 2022)

Schéma 1: Základní principy diagnostiky neuropatické bolesti

Modifikováno na základě: Truini A. A Review of Neuropathic Pain: From Diagnostic Tests to Mechanisms. Pain Ther. 2017;6(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40122-017-0085-2.



Psychosociální aspekty neuropatické bolesti

Neuropatická bolest má závažný dopad na kvalitu života, spánek, pracovní schopnost, psychické zdraví i využívání zdravotní péče. Její dopad je široký a nepostihuje jen pacienty, ale významně ovlivňuje i jejich širší sociální zázemí (Attal et al., 2023; Cruccu, Truini, 2017).

Vztah neuropatické bolesti k úzkosti a depresi

Neuropatická bolest (NB) se velmi často pojí s úzkostnými a depresivními symptomy. Tato komorbidita významně zhoršuje kvalitu života a komplikuje léčbu.

Odhaduje se, že až kolem 60 % pacientů s NB trpí současně příznaky deprese, úzkosti či stresu (Vieira et al., 2024; Cherif et al., 2020). V klinické studii, která hodnotila vztah úzkosti a deprese na kvalitu života u 61 pacientů s různými příčinami NB, byla deprese přítomna u 65,6 % a úzkost u 73,7 % pacientů; zároveň byla výrazně snížena fyzická i psychická složka kvality života (Cherif et al., 2020). U pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí se prevalence úzkosti pohybuje zhruba mezi 8–60 % a deprese mezi 14–51 %, přičemž obě poruchy se často vyskytují současně (Naranjo et al., 2019). Podobně u neuropatie tenkých vláken vykazuje asi třetina nemocných klinicky významné úzkostné a depresivní symptomy (Damci et al., 2022).

S ohledem na častý výskyt těchto komorbidit jsme se otázkou deprese a úzkosti u diabetické neuropatie zabývali i v jedné u našich studií, která je součástí souboru komentovaných prací (Kec et al., 2021). Tato práce rozšiřuje dosavadní poznatky o výskytu úzkosti a deprese o data z reprezentativního souboru velmi detailně fenotypizovaných pacientů s bolestivou (pDSPN) i nebolestivou diabetickou polyneuropatií (nDSPN). Studie ukazuje, že prevalence depresivních a úzkostných symptomů je významně zvýšená nejen u pDSPN, ale i u nDSPN a dokonce i u diabetiků bez polyneuropatie ve srovnání se zdravými kontrolami. Nejvyšší frekvence a závažnost obou typů komorbidit je však jednoznačně prokazována i pacientů s bolestivou neuropatií. Ostatní dvě skupiny (tedy nDSPN a pacienti s diabetem mellitem bez prokázané polyneuropatie) mají sice také zřetelně zvýšený emoční distres ve srovnání se zdravými kontrolami, symptomy deprese i úzkosti jsou ale v těchto skupinách méně časté a méně závažné než u pacientů s pDSPN (Kec et al., 2021).

Vyšší míru úzkosti a deprese nacházíme i u pacientů s neuropatickou bolestí u roztroušené sklerózy (Rodrigues et al., 2023), na tuto oblast jsme se ale dosud výzkumně nezaměřili.

Obousměrný vztah bolesti a nálady

Výzkum ukazuje obousměrnou vazbu vztahu bolesti a nálady: silnější neuropatická bolest souvisí s vyšší mírou deprese a úzkosti, a naopak přítomná deprese či úzkost může vnímanou intenzitu bolesti dále zvyšovat (Vieira et al., 2024; Cherif et al., 2020). Ve druhé citované studii byla vyšší intenzita bolesti významně spojena s vyšším skóre deprese a horší kvalitou života (Cherif et al., 2020). Chroničnost bolesti souvisí s nárůstem depresivních příznaků, nicméně přesnou časovou posloupnost a potenciální kauzalitu není snadné posoudit (Cherif et al., 2020). Zároveň se ukazuje, že u diabetiků deprese zvyšuje riziko samotného vzniku diabetu i následných komplikací včetně bolestivé neuropatie (Cherif et al., 2020).

Neuropatická bolest a poruchy nálady sdílejí společné mozkové okruhy – zejména přední cingulární kůru, insulu, hipokampus, amygdalu a mezolimbický systém odměny (Descalzi et al., 2017; Yalcin et al., 2014). Dlouhodobá bolest vyvolává v těchto oblastech změny genové exprese a plasticity podobné těm, které se prokazují u chronického stresu a deprese (Descalzi et al., 2017; Yalcin et al., 2014). Důležitou roli mají:

- poruchy monoaminergních systémů (serotonin, noradrenalin) a locus coeruleus (Zou et al., 2025; Yalcin et al., 2014)
- aktivace mikroglie a neuroinflamace v hipokampu a dalších strukturách (Zou et al., 2025; Descalzi et al., 2017; Yalcin et al., 2014)
- dysregulace osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny a stresových hormonů (Yalcin et al., 2014).

Preklinické studie na hlodavcích ukazují, že modely neuropatické bolesti vedou k anxiózně-depresivnímu chování (snížené prozkoumávání, ztráta zájmu o odměny, zvýšená bezmocnost v testech nuceného plavání) (Yalcin et al., 2014). Zásahem do specifických drah (např. locus coeruleus–hipokampus, prefrontální kůra–amygdala, ventrolaterální orbitofrontální kůra) lze současně zmírnit bolest i depresivně-úzkostné projevy, což podporuje existenci společných neuronálních mechanismů (Zou et al., 2025; Wang et al., 2025).

Psychická komorbidita zhoršuje průběh NB, snižuje účinnost analgetik a je spojena s horší odpovědí na léčbu a dlouhodobou polyfarmakoterapií, která sama může prohlubovat emoční zátěž (Vieira et al., 2024; Cherif et al., 2020). Antidepresiva (zejména inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva (TCA)) patří k základním preparátům používaným ve farmakoterapii NB. Recentní metaanalýzy ukazují, že u pacientů s neuropatickou bolestí tyto preparáty mírně zlepšují depresivní symptomy a kvalitu života, jejich účinek na úzkost je ale méně zřetelný a tolerance může být horší. V praxi jsou antidepresiva u NB předepisována jednoznačně častěji než anxiolytika; deprese bývá relativně dobře kontrolovaná, ale úzkost může zůstat nedostatečně léčená, což podporuje vhodnost využití psychologických intervencí (např. kognitivně-behaviorální terapie, práce s katastrofizací) v léčbě neuropatické bolesti (Cherif et al., 2020; Damci et al., 2022).

V klinické péči by proto měl být systematický **screening úzkosti a deprese** standardní součástí hodnocení neuropatické bolesti a léčba by měla být multimodální – cílit současně na somatickou bolest, emoční stav i psychosociální funkci.

Terapie neuropatické bolesti: současná farmakoterapie, intervenční metody a nové směry

Neuropatická bolest je charakteristická nízkou odpovědí na běžná analgetika či nesteroidní antirevmatika, vysokou chronifikací a závažným dopadem na kvalitu života. Efektivní terapie vyžaduje **multimodální a individualizovaný přístup**, kombinující farmakologické, nefarmakologické a intervenční postupy (Moisset et al., 2020; Bannister, Dickenson, 2020).

První linie: farmakoterapie první linie

Mezinárodní doporučení (NeuPSIG, evropská a francouzská doporučení) se shodují na třech hlavních skupinách léků první linie: **gabapentinoidy, tricyklická antidepresiva (TCA) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)** (Moisset et al., 2020; Attal, 2019; Bannister, Dickenson, 2020).

Gabapentinoidy (gabapentin, pregabalin)

Gabapentinoidy (tedy **gabapentin a pregabalin**) jsou ligandy $\alpha 2\delta$ podjednotky napěťově řízených kalciových kanálů v zadních rožích míšních. Svojí vazbou na tuto podjednotku snižují uvolňování excitačních neurotransmiterů (glutamát, substance P, CGRP – CGRP - calcitonin gene-related peptide) a tlumí centrální senzitivizaci (Bannister, Dickenson, 2020).

Metaanalýzy prokázaly účinnost gabapentinu i pregabalinu u bolestivé diabetické polyneuropatie, postherpetické neuralgie a dalších periferních neuropatických bolestí s číslem NNT (Number Needed to Treat, „počet potřebný léčit“ - uvádí, kolik pacientů je nutné léčit daným lékem po určitou dobu, aby jeden pacient měl klinicky významný prospěch oproti placebo či jiné léčbě) kolem 8–9 a NNH (Number Needed to Harm - udává, kolik pacientů je nutné léčit, aby u jednoho pacienta došlo k závažnějšímu nežádoucímu účinku vedoucímu např. k přerušení léčby, ve srovnání s placebem) přibližně 26. Limitem jsou sedace, závratě, přibývání na váze a periferní edémy. Všechny popisované nežádoucí účinky jsou běžné zejména u starších pacientů a při rychlé titraci (Moisset et al., 2020)

Po dlouhou dobu byly mezi léky první linie uváděny zcela analogicky gabapentin i pregabalin. Vyjímkou jsou relativně recentní francouzská doporučení (Moisset et al.,

2020), která přesunula pregabalin až do 2. linie a to s ohledem na jeho závislostní potenciál. V těchto doporučeních tak jako prvoliniová terapie neuropatické bolesti zůstává pouze gabapentin.

Tricyklická antidepresiva (amitriptylin)

Tricyklická antidepresiva (TCA, např. **amitriptylin**) inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu v descendentních analgetických drahách a zároveň blokují sodíkové kanály a NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory, což vede k modulaci periferní i centrální excitability (Bannister, Dickenson, 2020).

U NB dosahují nejnižšího NNT ze všech běžných tříd (≈ 4 , s NNH ≈ 17), a jsou proto silně doporučována jako léčba první volby (Attal, 2019; Bannister, Dickenson, 2020), a to zejména u mladších pacientů bez závažných komorbidit. Výhodou je také vynikající potenciál těchto léků v léčbě deprese. Mají však velmi časté a relativně závažné anticholinergní (retence moči, sucho v ústech, negativní vliv na kognitivní funkce) a kardiální nežádoucí účinky (hypotenze, poruchy vedení), které limitují jejich využitelnost u většiny pacientů vyššího věku (Moisset et al., 2020).

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin, venlafaxin)

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI - Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, **duloxetin, venlafaxin**) potencují sestupnou inhibici bolesti v míše prostřednictvím zvýšení dostupnosti serotoninu a noradrenalinu v dorzálním rohu míšním. Duloxetin má kvalitní důkazy v účinnosti v léčbě neuropatické bolesti u diabetické polyneuropatie a chemoterapií indukované neuropatie, s NNT kolem 7–8 a NNH kolem 14 (Moisset et al., 2020; Thouaye et al., 2023; Attal, 2019). V českých podmínkách je však dle SPC vyhrazen pro léčbu diabetické periferní neuropatické bolesti. Evidence venlafaxinu v indikaci léčby neuropatické bolesti je zatím velmi omezená.

Výhodou SNRI (podobně jako TCA) je jejich současný účinek na léčbu deprese, případně úzkosti (viz výše). Běžnými nežádoucími účinky jsou snížení chuti k jídlu, nauzea, insomnie a u venlafaxinu také zvýšení krevního tlaku (Thouaye et al., 2023).

Druhá linie: topická analgetika, slabé opioidy a kombinovaná terapie

Topická léčba (lidokain 5 %, kapsaicin 8 %)

Topická **lidokainová náplast** stabilizuje membránu periferních nociceptivních vláken blokadou napěťově řízených sodíkových kanálů, čímž tlumí ektopickou aktivitu a snižuje přenos bolesti, při minimální systémové expozici a tedy v podstatě zanedbatelných systémových nežádoucích účincích. Doporučuje se jako druhá linie léčby zejména u periferní lokalizované NB (postherpetická neuralgie, posttraumatická neuralgie) (Moisset et al., 2020; Attal, 2019). Účinnost není excelentní (NNT $\approx$ 14–15), ale bezpečnostní profil je velmi příznivý (Moisset et al., 2020; Attal, 2019).

Kapsaicinové náplasti s 8% obsahem kapsaicinu (alkaloidu obsaženém v chilli papričkách) vedou k defunkcionalizaci nociceptivních C vláken. Tento efekt je zprostředkován jednak deplecí substance P a jednak dlouhodobou desenzitizací TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) receptorů po jejich iniciální aktivaci. Aktivace TRPV1 vede k masivnímu vstupu Ca^{2+} do nervového zakončení, což vyvolává tzv. „calcium overload“ a následně reverzibilní funkční i strukturální změny nociceptivních vláken, včetně snížení jejich excitability a density intraepidermálních nervových zakončení. TRP kanály představují skupinu iontových kanálů v buněčné membráně, které reagují na různé fyzikální a chemické podněty (teplo, chlad, kyselé pH, chemické látky). Některé jejich podtypy jsou vysoce exprimovány v nociceptorech a podílejí se na přenosu bolesti, typickým příkladem je právě již zmíněný TRPV1. Topická léčba kapsaicinem je indikována u periferní lokalizované NB s NNT $\approx$ 13 a minimem systémových nežádoucích účinků, limitujícím faktorem je lokální bolestivost při aplikaci (Moisset et al., 2020; Attal, 2019).

Slabá opioidní analgetika

Tramadol je slabý agonista μ -opioidních receptorů se současnou inhibicí reuptake serotoninu a noradrenalinu. Je doporučován jako druhá linie v krátkodobém režimu u akutních exacerbací nebo při nedostatečném efektu první linie (Moisset et al., 2020; Attal, 2019; Bannister, Dickenson, 2020). **Tapentadol** kombinuje μ -agonismus se silnější noradrenergíí aktivitou a může být vhodnou alternativou v podobných indikacích jako tramadol, evidence pro jeho použití v léčbě neuropatické bolesti je ale jen velmi omezená (Kataria et al., 2024).

Kombinovaná farmakoterapie

Kombinace antiepileptik s antidepresivy (např. gabapentin + TCA nebo SNRI) může zvyšovat analgetický efekt při nižších dávkách jednotlivých složek, což snižuje pravděpodobnost výskytu a/nebo závažnost nežádoucích účinků jednotlivých složek (Moisset et al., 2020; Bannister, Dickenson, 2020).

Třetí linie: silné opioidy, botulotoxin A a další farmakologické modality

Silné opioidy (morfin, oxykodon) vykazují u neuropatické bolesti střední účinnost (NNT $\approx$ 4–6), ale současně vyšší NNH a významná rizika (horší tolerance, závislostní potenciál, hormonální a imunitní dysregulace, hyperalgie). Proto jsou doporučovány pouze jako třetí linie, v nízkých dávkách a po selhání ostatních modalit (Moisset et al., 2020; Attal, 2019).

Subkutánně aplikovaný **botulotoxin A** má prokazatelný analgetický účinek u periferní neuropatické bolesti (diabetická neuropatie, postherpetická neuralgie, lokální posttraumatická NB) s velmi příznivým poměrem NNT/NNH (NNT $\approx$ 2,8; NNH extrémně vysoké) (Bannister, Dickenson, 2020). Mechanismus zahrnuje blokádu uvolňování glutamátu, substance P a CGRP na periferních zakončeních i potenciální účinek v CNS (Bannister, Dickenson, 2020). Doporučuje se jako třetí linie pro lokalizované periferní NB (Moisset et al., 2020; Attal, 2019).

Další farmakologické možnosti pro refrakterní NB zahrnují **NMDA antagonisty (ketamin)**, **kanabinoidy** a další experimentální látky; jejich použití je zatím limitováno nepříznivým bezpečnostním profilem a/nebo nedostatečnou evidencí (Thouaye et al., 2023; Kataria et al., 2024; Bannister, Dickenson, 2020).

Nefarmakologická a psychologická léčba

Rehabilitační a fyzikální přístupy

Multidisciplinární programy, zahrnující **fyzioterapii**, edukaci a behaviorální intervence, vedou k signifikantní redukci bolesti, zlepšení funkčního stavu, nálady a snížení katastrofizace, byť efekt na intenzitu bolesti je střední a časově omezený (Liampas et al., 2020).

Psychoterapie

Kognitivně-behaviorální terapie a mindfulness snižují depresivitu, úzkost a zlepšují copingové strategie (myšlenky a chování, kterými člověk reguluje bolest a její dopad na život – na emoce, fungování, vztahy i smysl života), a jsou proto doporučovány jako druholiniová adjuvantní léčba (Moisset et al., 2020).

Neuromodulace a intervenční postupy

Neinvazivní neuromodulace

Techniky jako **TENS** (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, transkutánní elektrická nervová stimulace) mají nízkou až střední kvalitu důkazů, ale vzhledem k bezpečnosti a snadné aplikaci jsou doporučovány jako adjuvantní léčba, především u periferní NB. Jedná se o neinvazivní metodu, kdy se přes povrchové elektrody na kůži aplikuje slabý elektrický proud s cílem snížit bolest (Moisset et al., 2020; Knotkova et al., 2021).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) motorické kůry má prokázaný, středně silný analgetický efekt u refrakterní NB (NNT $\approx 4,2$; NNH velmi vysoké) a je doporučována jako třetí linie (Moisset et al., 2020; Knotkova et al., 2021).

Princip této metody spočívá ve stimulaci primární motorické kůry (M1) na kontralaterální straně vůči lokalizaci bolesti pomocí vysokofrekvenční stimulace (přibližně 5–20 Hz). Tato stimulace zvyšuje kortikální excitabilitu a spouští kaskádu neuroplastických změn v „bolestivých okruzích“ mozku i v sestupných inhibičních drahách. Výsledkem je především zvýšení prahu bolesti a útlum přenosu nociceptivních signálů. Zároveň dochází k aktivaci endogenního opioidního systému a dalších neuromodulačních systémů, které se podílejí na analgetickém účinku. Metoda má rovněž protizánětlivý efekt, spočívající ve snížení hladin prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1 β , IL-6) a naopak ve zvýšení koncentrace protizánětlivého IL-10 a neurotrofního faktoru BDNF (brain-derived neurotrophic factor, růstový faktor, který podporuje vývoj, přežívání a funkci nervových buněk), spolu s redukcí aktivovaných mikroglíí a astrocytů v centrálním nervovém systému (Moisset et al., 2020; Knotkova et al., 2021).

Invazivní neuromodulační postupy

Periferní nervová stimulace je nadějnou metodou pro lokalizovanou periferní NB (posttraumatická neuralgie, periferní mononeuropatie) s narůstající, zatím však převážně nízkou až středně-kvalitní evidencí (Knotkova et al., 2021).

Spinal cord stimulation (SCS) je pokročilá metoda vyhrazená pro nejzávažnější, jinak terapeuticky nezvládnutelné případy. Je indikována u refrakterní neuropatické bolesti, zejména u „Persistent Spinal Pain Syndrome“, bolestivé diabetické polyneuropatie a některých forem bolestivých radikulopatií (Moisset et al., 2020; Knotkova et al., 2021). Současné metaanalýzy a doporučení řadí SCS do čtvrté linie terapie (Knotkova et al., 2021).

U vybraných pacientů se dále zvažují **epidurální steroidní injekce, blokády periferních nervů a ganglií a pulsní radiofrekvenční ablace** jako méně destruktivní neuroablační technika (Bates et al., 2019). **Intratekální aplikace analgetik** (opioidy, lokální anestetika, experimentální kappa-agonisté) představuje poslední linii u těžce refrakterní NB (Bates et al., 2019).

Současné trendy: personalizovaná a mechanismy řízená terapie

Aktuálním trendem, resp. spíše perspektivou pro budoucí výběr terapie, je **fenotypově řízená léčba**, kdy se volba terapie opírá o senzitivní profil (např. „irritativní“ vs „deafferentační“ fenotyp, přítomnost alodynzie vs ztráta cití) spíše než o etiologii (Thouaye et al., 2023; Attal et al., 2023; Bannister et al., 2020).

Intenzivně se rozvíjí také výzkum nových farmakologických cílů (iontové kanály Nav1.7, TRP kanály, purinergní receptory, tyrosinkinázové receptory) a **regenerativních a genových terapií**, včetně kmenových buněk, nanomedicíny a biologické léčby (Thouaye et al., 2023; Kataria et al., 2024; Andrejić et al., 2025).

Soubor komentovaných prací

Cílem první části souboru komentovaných prací bylo přispět k ucelenému pohledu na diagnostické možnosti neuropatické bolesti (pomocí specializovaných dotazníků, kvantitativního testování senzitivity, sympatické kožní odpovědi, evokovaných potenciálů vyvolaných kontaktním teplem či vyšetření intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken) u různých skupin pacientů (například s diabetickou polyneuropatií, roztroušenou sklerózou, bolestmi zad či dalšími chronickými bolestivými syndromy)

Úvodní práce komentovaného souboru jsou zaměřené na zavedení a validaci dvou klíčových diagnostických nástrojů neuropatické bolesti do českého jazykového prostředí. Tyto práce reflektují iniciální 2 kroky diagnostického algoritmu neuropatické bolesti. Jedná se o **validační studii české jazykové verze dotazníku NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) (Šrotová et al., 2015)**, který umožní zachytit výskyt typických deskriptorů neuropatické bolesti (1. krok diagnostického algoritmu) a blíže ji charakterizovat pomocí tzv. symptomových profilů, a dále o **validaci komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity (QST) (Šrotová et al., 2015a)**, který umožňuje zpřesnit hodnocení výskytu a závažnosti senzitivních abnormit v místě bolesti (2. krok diagnostického algoritmu) a tvorbu tzv. senzitivních profilů na základě objektivně měřitelných změn senzitivní percepce. Další z prací poskytuje obecný přehled o možnostech senzitivního vyšetření **(Vlčková, Šrotová, 2014)**.

České verze dotazníku NPSI a QST protokolu byly následně využity v řadě dalších publikací komentovaného souboru, které jsou zaměřeny na zpřesnění rizikových faktorů rozvoje neuropatické bolesti u vybraných klinických jednotek a podrobnou fenotypizaci pacientů s neuropatickou bolestí. Jedná se zejména o:

- multicentrickou studii zaměřenou na pacienty s bolestivou a nebolestivou **diabetickou polyneuropatií (Raputová, Šrotová et al., 2017, Raputová et. al. 2022)**.
- studii cílenou na centrální neuropatickou bolest **u pacientů s roztroušenou sklerózou (Šrotová et al., 2020)**
- několik prací reflektujících **neuropatickou složku bolesti vertebrogenního původu (Andrašínová et. al., 2019, Vagaská et al., 2019)**
- dotazníky byly využity i v další práci zaměřené na hodnocení výskytu a závažnosti **deprese a úzkosti u diabetické neuropatie (Kec et al., 2021)**.

Další práce komentovaného souboru pak reflektují naše výzkumné zkušenosti s širokým spektrem dalších diagnostických metod využívaných v konfirmaci postižení somatosenzitivního nervového systému (3. krok diagnostického algoritmu, umožňující stanovení diagnózy jisté neuropatické bolesti). Jedná se např. o objektivní hodnocení funkce tenkých nervových vláken a na ně navazujících spinothalamických drah pomocí **evokovaných potenciálů vyvolaných kontaktním teplem (Joppeková et al. 2025)**, měření intraepidermální denzity nervových vláken **z kožní biopsie (Divišová et al., 2016)**, některé parametry **elektromyografického** vyšetření (konkrétně tzv. A-vlnu) **(Šrotová et al. 2017)** či **sympatickou kožní odpověď** reflektující funkci autonomních tenkých nervových vláken **(Vlčková et al., 2015)**.

Soubor komentovaných prací

1. Vlčková E, Šrotová I. Vyšetření senzitivity (minimonografie). Cesk Slov Neurol N. 2014;77/110(4): 402-418.
2. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Ryba L, Dušek L, Adamová B, Bednařík J. Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). Cesk Slov Neurol N. 2015;78/111:45-56.
3. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Adamová B, Dušek L, Jarkovský J, Bednařík J. Validace české verze komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity. Cesk Slov Neurol N. 2015a;78/111(4): 442-452.
4. Kincová S, Vlčková E, Šrotová I, Raputová J, Bednařík J. Dynamické metody kvantitativního testování senzitivity (QST). Cesk Slov Neurol N. 2016; 79/ 112(1): 68-76.
5. Raputova J, Srotova I, Vlckova E, Sommer C, Üçeyler N, Birklein F, Rittner HL, Rebhorn C, Adamova B, Kovalova I, Kralickova E, Belobradkova J, Olsovsky J, Weber P, Dusek L, Jarkovsky J, Bednarik J. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross sectional observational study. Pain. 2017;158(12):2340-2353. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001034.
6. Raputova J, Rajdova A, Vollert J, Srotova I, Rebhorn C, Üçeyler N, Birklein F, Sommer C, Vlckova E, Bednarik J. Continuum of sensory profiles in diabetes mellitus patients with and without neuropathy and pain. Eur J Pain. 2022;26. doi:10.1002/ejp.2034
7. Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J. A-waves increase the risk of developing neuropathy. Brain Behav. 2017;7(8):e00760. doi:10.1002/brb3.760
8. Divisova S, Vlckova E, Srotova I, Kincova S, Skorna M, Dusek L, Dubovy P, Bednarik J. Intraepidermal nerve-fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2016;33(5):650-654. doi:10.1111/dme.12890

9. Joppekova L, Betík A, Bakosova L, Srotova I, Rohan T, Kerkovsky M, Dostal M, Stulik J, Nemec M, Valosek J, Vlckova E, Bednarik J. Dermatomal Contact Heat Evoked Potentials for the Detection of Subclinical Cervical Spinal Cord Injury in Asymptomatic Degenerative Cervical Cord Compression. *Eur J Neurol*. 2025;32(12):e70454. doi:10.1111/ene.70454
10. Srotova I, Kocica J, Vollert J, et al. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain*. 2021;25(3):573-594. doi:10.1002/ejp.1695
11. Andrasinova T, Kalikova E, Kopacik R, Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J, Adamova B. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain*. 2019;35(1):7-17. doi:10.1097/AJP.0000000000000653
12. Vagaska E, Litavcova A, Srotova I, Vlckova E, Kerkovsky M, Jarkovsky J, Bednarik J, Adamova B. Do lumbar magnetic resonance imaging changes predict neuropathic pain in patients with chronic non-specific low back pain? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(17):e15377. doi:10.1097/MD.00000000000015377
13. Kec D, Rajdova A, Raputova J, Adamova B, Srotova I, Kralickova-Nekvapilova E, Neuzilova-Michalcakova R, Horakova M, Belobradkova J, Olsovsky J, Weber P, Hajas G, Kaiserova M, Mazanec R, Potockova V, Ehler E, Forgac M, Birklein F, Üçeyler N, Sommer C, Bednarik J, Vlckova E. Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: a multicentre observational cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2021;26. doi:10.1002/ejp.1865
14. Vlčková E, Šrotová I, Bednařík J. Sympatická kožní odpověď v diagnostice neuropatie tenkých vláken. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/ 112(1): 52-60.

Vlčková E, Šrotová I. Vyšetření senzitivity (minimonografie). Česk Slov Neurol N. 2014;77/110(4): 402-418.

Publikace se věnuje přehledu metod využívaných k vyšetření senzitivity, které patří mezi základní nástroje v diagnostice neuropatické bolesti. Zaměřuje se na nejčastěji hodnocené senzitivní modality, včetně taktilního a vibračního cití, termického a termoalgického vnímání, hluboké tlakové bolesti, mechanické algické citlivosti a dynamické mechanické alodynie.

Jednotlivé modality jsou rozebrány z hlediska dostupných vyšetřovacích přístupů. Text zahrnuje jak jednoduché kvalitativní a semikvantitativní metody, běžně používané v klinické praxi, tak i pokročilé kvantitativní postupy, které jsou klíčové především ve výzkumném kontextu. Součástí je rovněž interpretace získaných nálezů a přehled normativních hodnot.

Metody založené na kvalitativním či semikvantitativním hodnocení se vyznačují nízkou časovou i technickou náročností a minimálními finančními požadavky. Jejich využití je však omezeno spíše na orientační posouzení, přičemž nejlépe zachycují pokročilejší poruchy senzitivity. Oproti tomu kvantitativní testování senzitivity (quantitative sensory testing, QST) představuje metodicky náročnější přístup, který vyžaduje specializované vybavení i odpovídající zkušenost vyšetřujícího.

Hlavní přínos QST spočívá v poskytování přesně měřitelných a dobře reprodukovatelných dat s vyšší diagnostickou hodnotou, což umožňuje identifikovat i jemné odchylky od normy. Tyto metody podporují srovnatelnost výsledků mezi jednotlivými pacienty i většími soubory a jsou vhodné pro sledování změn v čase. Významné uplatnění nacházejí zejména při diagnostice neuropatií tenkých vláken a ve studiích zaměřených na neuropatickou bolest, kde bývají součástí komplexních testovacích protokolů zahrnujících široké spektrum senzitivních funkcí.

Celkově tak tato přehledná práce poskytuje strukturovaný přehled vyšetřovacích postupů, které jsou zásadní pro tuto specializovanou oblast neurologického vyšetření a představují důležitý krok v diagnostice neuropatické bolesti.

Vyšetření senzitivity

Sensory Examination

Souhrn

Mezi nejnáročnější součásti klinického neurologického vyšetření patří vyšetření citlivosti vyžadující detailní edukaci pacienta a jeho následnou spolupráci. Při správné metodice vyšetření a jeho exaktním hodnocení lze často odhalit i diskrétní poruchy citlivosti, kterých si pacient nemusí být vědom nebo není schopen je validně popsat. Naším cílem je podat přehled nejčastěji používaných metod vyšetření běžně hodnocených senzitivních a algických modalit (taktilní, vibrační a termické cití, termoalgické cití, hodnocení hluboké tlakové bolesti a dále mechanická algická citlivost a hodnocení dynamické mechanické alodynie), včetně interpretace jejich nálezů a využitelných normativních dat (pokud jsou dostupná), a to od nejjednodušších kvalitativních a semikvantitativních metod po složitější metody kvantitativní. Kvalitativní či semikvantitativní metody jsou v běžné klinické praxi využívány podstatně častěji. Jejich výhodou je rychlost a metodická nenáročnost testování a široká dostupnost používaných pomůcek. Nevýhodou je naopak skutečnost, že poskytují pouze orientační informaci o citlivosti pro danou modalitu a spolehlivě detekují většinou až pokročilé poruchy senzitivity. Absence kvantifikace limituje možnosti těchto metod v longitudinálním sledování pacientů i při srovnání nálezů mezi pacienty či jejich skupinami. Kvantitativní metody souhrnně označované termínem kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing, QST) jsou časově a metodicky náročnější a vyžadují použití specializovaných pomůcek. Jejich předností jsou kvantifikované výstupy s lepší diagnostickou validitou, které potenciálně diagnostikují i klinicky méně vyjádřené abnormality a jsou lépe využitelné např. pro longitudinální sledování. Tyto metody se častěji uplatňují v klinických studiích a jsou nezastupitelné v diagnostice neuropatie tenkých vláken.

Abstract

Sensory examination represents one of the most complicated parts of clinical neurological examination that requires detailed instructions to patients and their attentive cooperation. Using correct methodology of testing and precise evaluation of the results, sensory tests frequently disclose even very fine sensory abnormalities which patients may not be able to describe or even may not be aware of. The aim of this paper is to provide an overview of methods most frequently used to evaluate common sensory and pain modalities (touch, vibration and thermal sensation, thermoalgic sensation, deep pain pressure, mechanical detection threshold and sensitivity, evaluation of dynamic mechanical allodynia), including interpretation of the findings and recommended normal values (if applicable). In each of the tested modalities, most commonly used methods are described from the easiest qualitative and semiquantitative methods (usually more frequently used in clinical practice) up to more complicated quantitative tests. Main advantages of qualitative and semiquantitative methods include their low methodological and time burden and high availability of the equipment used. Quantitative sensory testing (QST) is more demanding and requires the use of specialized, not widely available, equipment. These methods, however, provide quantified results with better diagnostic validity, may disclose even less pronounced sensory abnormalities and are more useful in long-term follow-up as well as in inter-individual comparisons, both at individual and group level. These methods have been widely used in recent clinical and pharmacological studies and are essential in the diagnostic process of small fiber neuropathy.

Autorky deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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

E. Vlčková^{1,2}, I. Šrotová^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno



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

Přijato k recenzi: 11. 6. 2014
Přijato do tisku: 1. 7. 2014

Recenzenti

doc. MUDr. Ivana Štětkařová, Ph.D.
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Klíčová slova

neurologické vyšetření – senzitivní práh – algický práh – normativní data – neuropatie tenkých vláken

Key words

neurological examination – sensory threshold – pain threshold – normal values – small fiber neuropathy

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 13523-4 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a interními zdroji CEITEC MUNI.

Úvod

Vyšetření senzitivity je standardním prvkem klinického neurologického vyšetření, patří však mezi jeho nejnáročnější součásti, a to z řady důvodů na straně pacienta i vyšetřujícího [1]. Především jde o část vyšetření založenou na subjektivních vjemech pacienta, který si poruchy citlivosti v řadě případů nemusí být vědom. Pokud si poruchu uvědomuje, je pro něj popis senzitivních symptomů často obtížný a obvykle mu chybí vhodný slovník. Na straně vyšetřujících není na poruchy senzitivity v rámci anamnézy a objektivního vyšetření pacienta mnohdy kladen dostatečný důraz, jsou považovány za málo spolehlivé a přínosnou část neurologického vyšetření nebo jsou dokonce zcela opomíjeny. Jedním z důvodů je zřejmě poměrně častá diskrepance mezi výskytem subjektivních senzitivních symptomů a absencí klinicky detekovatelných poruch citlivosti (zejména při méně detailním či extenzivním vyšetření senzitivity). Běžná je i opačná situace, tj. záchyt poruch senzitivity při klinickém neurologickém vyšetření bez relevantních subjektivních symptomů.

Navzdory uvedeným komplikacím je u fyziologicky i anatomicky konzistentních nálezů možné pokládat vyšetření senzitivity do značné míry za objektivní test. Při správné metodice vyšetření a jeho exaktním hodnocení lze často odhalit i diskrétní poruchy citlivosti, kterých si pacient není vědom nebo není schopen je správně popsat a interpretovat. Jejich zohlednění přitom může hrát významnou roli při souhrnném hodnocení klinického stavu pacienta a jeho subjektivních obtíží i zjištění jejich příčin.

Přehled metod používaných k vyšetření senzitivity

Pro testování senzitivity lze využít metody klinické („bedside“) či přístrojově asistované (laboratorní). Klinické metody jsou častěji kvalitativní či semikvantitativní a méně často kvantitativní, zatímco přístrojově asistované metody jsou prakticky výhradně kvantitativní.

Kvalitativní vyšetření je vhodné zejména v úvodu testování, kdy zjišťujeme orientačně přítomnost signifikantních senzitivních abnormit a jejich distribuci. Toto vyšetření poskytuje pouze hrubou informaci (typu ano či ne) o přítomnosti výrazných poruch citlivosti. Lépe reflektuje tzv. negativní senzitivní symptomy (tedy ztrátu

či výrazné snížení senzitivní percepce dané modality – hypestézie, hypoalgie) než symptomy pozitivní (tj. zvýšené vnímání senzitivní a zejména algické percepce pro některou z hodnocených modalit – hyperalgie, alodynii či vzácně hyperestézie). Neumožňuje ale validně hodnotit míru postižení a většinou ani spolehlivě detekovat méně vyjádřené abnormity. Tyto metody navíc využívají podněty, které nejsou přesně definovány a standardizovány (nekalibrovaná štětka, nekalibrovaná špendlíky, zkumavky s teplou a chladnou vodou apod.), což dále snižuje validitu testování. Nevýhodou absence kvantifikovaného výstupu je i omezená možnost hodnocení event. vývoje abnormit v dlouhodobém horizontu (např. při longitudinálním sledování pacienta či v rámci hodnocení terapeutického efektu preparátů užívaných v léčbě neuropatické bolesti). Klíčovou výhodou kvalitativních metod je naopak minimální finanční náročnost používaných pomůcek, jejich běžná velmi dobrá dostupnost, relativní jednoduchost vyšetření a v neposlední řadě jeho nízká časová náročnost.

Semikvantitativní metody již umožňují určitým způsobem kvantifikovat senzitivní percepci, a to většinou opakovaným použitím jasně definovaného a standardizovaného podnětu konstantní intenzity. Patří sem např. vyšetření pomocí 10g filamenta, Neuropen, Termopen (Tip Therm®) apod. Kvantifikace je pak vyjádřena hodnocením počtu percipovaných podnětů z určitého počtu podnětů aplikovaných. Tyto metody poskytují přesnější informaci o senzitivní percepci a jsou lépe použitelné pro hodnocení případného vývoje nálezu v mezidobí mezi opakovanými vyšetřeními. Nezachytí ovšem poruchy senzitivity pro podněty příslušné modality o jiné intenzitě, než jakou má používaný uniformní podnět. Neumožní ani stanovení senzitivního prahu a také v omezené míře reflektují pozitivní senzitivní abnormity. Ve srovnání s metodami kvalitativními jsou již poněkud náročnější na vybavení i čas potřebný k vyšetření. Pro získání validního výstupu by měly být prováděny standardizovaným způsobem, takže mnohdy vyžadují úvodní zácvek vyšetřujícího. Ve všech uvedených směrech je však jejich náročnost zřetelně nižší oproti metodám kvantitativním.

Klíčovou výhodou **kvantitativních** metod je použití přesně definovaných

a standardizovaných podnětů kvantifikovatelné intenzity. Tyto metody jsou v současnosti často vyčleněny jako samostatná podskupina metod vyšetření citlivosti, označovaná termínem kvantitativní testování senzitivity (**Quantitative Sensory Testing, QST**) [2–4]. Patří do ní tzv. počítačem asistované metody (umožňující např. stanovení termických a termoealgických prahů či stanovení prahu vibračního pomocí specializovaného softwaru) používané většinou ve specializovaných laboratořích zaměřených na psychofyzikální testování, a dále metody využívající kvantifikované vybavení bez nutnosti počítačové asistence (např. von Freyova filamenta, kalibrované špendlíky, kalibrovaný tlakoměr apod.) („bedside“ testy). Tyto metody jsou podstatně náročnější na používané vybavení i čas potřebný k vyšetření. Pro použití některých pomůcek je doporučen iniciální zácvek vyšetřujícího, běžně je však může provádět zaučený specializovaný laborant.

Z uvedených důvodů je využitelnost těchto metod v běžné klinické praxi limitována, mají ale klíčové místo v oblasti klinických studií a jsou také nezastupitelné v diagnostice neuropatie tenkých vláken (viz níže).

Parametry hodnocené při vyšetření citlivosti

Kvantitativní metody umožňují stanovení tzv. **senzitivního prahu** (tj. nejnižší intenzity dané modality, která u vyšetřovaného jedince již vyvolá percepci podnětu) a/nebo **prahu algického** (nejnižší intenzity dané modality, jež u daného pacienta vede k vyvolání bolestivého vjemu). Dále lze tyto metody použít pro tzv. nadprahové testování, kdy se hodnotí např. **tolerance algických podnětů** (tj. nejvyšší pro pacienta snesitelná intenzita daného podnětu) nebo **senzitivita pro příslušnou algickou modalitu**. Při hodnocení senzitivity je využívána numerická škála (Numeric Rating Scale, NRS) o rozsahu 0–10, resp. 0–100, kdy „0“ znamená „žádnou vnímanou bolest“ a 10 (nebo 100) představuje „nejhorší představitelnou bolest“ [3].

Typy nervových vláken (a drah) a možnosti objektivizace jejich funkce

V rámci hodnocení citlivosti lze vyšetřit řadu senzitivních modalit. Z praktického

Tab. 1. Sumarizace metod testování funkce jednotlivých typů nervových vláken. Modifikováno z [5].

Typ vláken	Modalita citlivosti	Způsob testování		
		Jednoduché klinické testy	QST	Laboratorní testy
A-beta	dotyk	smotek vaty	Freyova filamenta	kondukční studie senzitivních nervů, SEP
	vibrace	graduovaná ladička	vibrometrie	
A-delta	bodnutí	Neuropen, špendlík	algometrie	LEPs, CHEPs
	chlad	Tip Therm, zkumavky	termické testování	
C	bolest (pálení)		termické testování	kožní biopsie
	teplo	zkumavky	termické testování	

QST – kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing), SEP – somatosenzitivní evokované potenciály, LEPs – laserem evokované potenciály (Laser Evoked Potentials), CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem (Contact-Heat Evoked Potentials).

hlediska je vhodné jejich dělení na **povrchovou senzitivitu** (tzv. kožní, exteroceptivní), kam patří lehký dotek, teplo a bolest, a **hlubokou senzitivitu** zahrnující polohocit, pohybovit, vibrace, diskriminační čítí a hluboký tlak, resp. jím vyvolanou bolest [1]. Toto dělení reflektuje anatomický podklad obou typů citlivosti: modality povrchové senzitivity jsou vedeny především tenkými, málo myelinizovanými a nemyelinizovanými vlákny typu A-delta (podílejícími se zejména na percepci chladu a ostré mechanicky vyvolané bolesti) a C (zapojenými zejména do vnímání tepla a termo-algických podnětů) a následně cestou tractus spino-thalamicus. Modality hluboké senzitivity jsou pak zprostředkovány silnými myelinizovanými vlákny typu A-beta a následně zadními provazci a tractus spino-bulbo-thalamicus. Odlišná je i thalamická a kortikální projekce obou typů senzitivní percepcie.

Jednotlivé typy vláken a souvisejících nervových drah se liší nejen funkčně, ale také paraklinickými metodami umožňujícími objektivizaci jejich funkce (tab. 1) [5,6]. Běžně užívané metody (hodnocení vodivosti periferních nervů v rámci elektromyografického vyšetření, somatosenzitivní evokované potenciály) reflektují výhradně funkci A-beta vláken a spino-bulbo-thalamických drah.

K objektivizaci funkce **A-delta** vláken lze využít specifické modality evokovaných potenciálů, vyvolané např. laserem (Laser Evoked Potentials, LEPs) [5,7], kontaktním teplem (Contact-Heat Evoked Potentials, CHEPs) [5,8] či specifickou elektrickou stimulací, která vyvolá odpověď

výhradně v intraepidermálních nervových strukturách (Pain-Related Evoked Potentials, PREPs) [5,8,9]. Z uvedených metod jsou v ČR aktuálně dostupné pouze CHEPs, a to ve Středoevropském technologickém institutu Masarykovy univerzity, Brno (CEITEC MUNI), a jsou prozatím využívány zejména pro výzkumné a nikoli běžné diagnostické účely.

Funkci **C-vláken** a relevantních drah je možné vyšetřit pomocí některých specifických modalit LEPs, k dispozici je však prozatím velmi limitované množství publikací zaměřených na tuto problematiku [5,10]. Nejvalidnější metodou objektivizace postižení tenkých nervových vláken typu C je tak nadále vyšetření intraepidermálních nervových vláken z kožní biopsie [11,12]. V ČR je vyšetření prováděno ve Fakultní nemocnici Brno, a to jak pro experimentální, tak i pro klinické diagnostické účely. Identický typ nervových vláken lze vyšetřit pomocí korneální konfokální mikroskopie [13].

Senzitivní profil

Souhrnné zhodnocení citlivosti pro více senzitivních modalit umožňuje vytvořit tzv. senzitivní profil [14–16]. Tento profil poskytne komplexní informaci o postižení citlivosti v příslušné oblasti včetně posouzení dysfunkce jednotlivých typů nervových vláken, resp. příslušných senzitivních drah. Vytvoření senzitivního profilu je možné již s použitím kvalitativních metod vyšetření citlivosti. V případě kvalitativně stanoveného senzitivního profilu však nelze srovnávat míru postižení jednotlivých modalit a je nutno spolehnout se pouze na orientační kvalitativní infor-

maci (tj. zda je, či není příslušná modalita hrubě postižena). Diagnostická validita senzitivního profilu je proto vyšší při použití semikvantitativních nebo ještě lépe kvantitativních metod. Kvantitativně stanovený senzitivní profil umožní hodnotit i modality nadprahového testování (senzitivitu či toleranci). Míru postižení jednotlivých modalit je možné vyjádřit formou tzv. Z-skóre. Jedná se o počet směrodatných odchylek od průměru hodnot příslušného parametru v normativním souboru, a to pro daný věk a pohlaví pacienta a vyšetřovanou oblast (tab. 2–6) [14–16]. **Normativní data** jsou nezbytnou pomůckou při hodnocení odlišnosti výsledků pacienta od fyziologických nálezů v běžné populaci. Jejich spolehlivost však pochopitelně není absolutní. Jsou derivována na limitovaných vzorcích jedinců, kteří splní určitým způsobem definovaná kritéria normality. Hodnoty norem jsou tak ovlivněny zejména rozsahem testovaného vzorku, jenž se ve většině QST studií pohybuje kolem 20–40 v jednotlivých věkových skupinách. Dalším faktorem je interindividuální variabilita senzitivních a algických prahů v testované populaci. K určitému zkreslení nálezů zejména v nejvyšších věkových kategoriích může vést i definice „zdravého“ jedince pro potřeby příslušné studie (protože především v nejvyšších věkových skupinách je jen málo jedinců skutečně zcela zdravých). Uvedené proměnné tak mohou vést k poněkud nelogickým nálezům v normativních datech, kdy je hodnota normy pro určité modality nižší (a tedy senzitivita vyšší) u starších věkových skupin než u mladších jedinců (tab. 2–6).

Tab. 2. Doporučené normální limity hodnot senzitivních prahů pro mechanické tlakové podněty (Mechanical Detection Threshold, MDT) v milinewtonech (mN) v závislosti na vyšetřované oblasti, věku a pohlaví.

Vyšetřovaná oblast/ pohlaví		Věkové rozmezí (v letech)				
		20–30	30–40	40–50	50–60	nad 60
obličej:	muži	0,69	0,75	0,52	0,55	0,66
	ženy	0,46	0,38	0,41	0,42	0,24
dorzum ruky:	muži	3,17	5,81	10,04	6,56	3,17
	ženy	2,80	3,07	4,75	8,61	12,13
dorzum nohy:	muži	15,50	26,83	41,11	38,84	15,57
	ženy	7,16	9,15	13,73	25,83	29,88

Hodnoty jsou uvedeny jako horní normální limit (odvozený z 95% konfidenčního intervalu hodnot normativního souboru zdravých dobrovolníků): abnormitou jsou hodnoty vyšší než uvedené. Převzato z [22].

Tab. 3. Doporučené normální limity hodnot algických prahů pro mechanicky vyvolanou bolest (Mechanical Pain Threshold, MPT) v milinewtonech (mN) v závislosti na vyšetřované oblasti, věku a pohlaví.

Vyšetřovaná oblast/ pohlaví		Věkové rozmezí (v letech)				
		20–30	30–40	40–50	50–60	nad 60
obličej:	muži	6,21–331,41	5,76–325,71	5,89–311,43	9,83–310,44	19,15–226,13
	ženy	6,65–283,60	5,93–182,30	4,88–149,00	3,07–128,84	3,06–64,86
dorzum ruky:	muži	11,97–572,54	13,62–577,90	19,38–596,08	20,50–554,95	28,45–464,47
	ženy	15,52–403,43	16,52–337,30	16,74–326,91	12,36–296,37	13,02–265,28
dorzum nohy:	muži	10,97–486,09	14,71–616,95	15,30–695,38	16,89–504,91	26,75–321,42
	ženy	9,92–485,16	12,46–269,26	16,24–271,05	11,21–313,27	8,57–259,02

Hodnoty jsou uvedeny jako rozmezí horního i dolního normálního limitu (odvozené z 95% konfidenčního intervalu hodnot souboru zdravých dobrovolníků): abnormitou jsou hodnoty vyšší než horní normální limit (hypoalgie) i nižší než dolní normální limit (hyperalgie). Převzato z [22].

Tab. 4. Doporučené normální limity hodnot senzitivity pro ostrou mechanicky vyvolanou bolest (Mechanical Pain Sensitivity, MPS) (uvedené jako průměrná hodnota NRS v rozmezí 0–100 při použití celého setu kalibrovaných špenzlíků) v závislosti na vyšetřované oblasti, věku a pohlaví.

Vyšetřovaná oblast/ pohlaví		Věkové rozmezí (v letech)				
		20–30	30–40	40–50	50–60	nad 60
obličej:	muži	0,09–8,30	0,09–8,45	0,10–6,25	0,06–6,95	0,07–13,21
	ženy	0,11–8,35	0,14–6,91	0,14–9,52	0,15–15,09	0,14–13,41
dorzum ruky:	muži	0,11–4,90	0,10–5,25	0,07–5,78	0,08–3,49	0,13–3,23
	ženy	0,13–4,91	0,15–3,26	0,14–3,97	0,12–6,09	0,10–5,62
dorzum nohy:	muži	0,09–6,33	0,08–6,96	0,07–6,39	0,07–4,65	0,10–5,56
	ženy	0,14–4,47	0,17–4,07	0,14–5,85	0,12–7,75	0,12–6,22

Hodnoty jsou uvedeny jako rozmezí horního i dolního normálního limitu (odvozené z 95% konfidenčního intervalu hodnot normativního souboru zdravých dobrovolníků): abnormitou jsou hodnoty vyšší než horní normální limit (abnormálně snížená senzitivita pro bolest – hypoalgie) i nižší než dolní normální limit (abnormálně zvýšená senzitivita pro bolest – hyperalgie). Převzato z [22].

Základní principy vyšetření senzitivity

Vyšetření senzitivity (kvantitativní i kvalitativní) vyžaduje detailní edukaci pacienta

a následně pacientovo soustředění a spolupráci. Testování nelze provádět u pacientů s poruchou vědomí, nespolupracujících subjektů ani u jedinců s poruchou

pozornosti či výrazným kognitivním deficitem. Pokud má vyšetřující podezření, že výsledky mohou být ovlivněny únavou, stresem nebo jinými psychickými faktory,

je vhodné tuto skutečnost zohlednit při jejich interpretaci. V optimálním případě je za takových okolností vhodné testování přerušit a dokončit po odeznění vlivu zmíněných psychických faktorů, případně vyšetření opakovat s odstupem k ověření konzistence výsledků [2–4,15–17].

Vyšetření by mělo probíhat vždy v tiché klidné místnosti při maximálním pohodlí pro vyšetřovaný subjekt a po eliminaci rušivých vlivů interferujících s jeho pozorností a soustředěním. Instrukce k jednotlivým částem testování, které jsou pacientovi sdělovány, by měly být jednotné (aby byly výsledky jednotlivých vyšetření intra- i interindividuálně srovnatelné) a pokud možno standardizované [15,16]. Je nutné vyvarovat se sugestivních dotazů. Přínosné může být i úvodní upozornění pacienta, že nejsou „správné a chybné“ odpovědi, ale jde o nalezení jeho konkrétního vzorce vnímání, což může snížit míru úzkosti z vyšetření u disponovaných jedinců.

Pro stanovení distribuce poruch citlivosti je vhodné využít komparační princip, tj. srovnání vyšetřované oblasti s oblastí pravděpodobně nepostiženou (jakou je např. obličej u mišních lézí či onemocnění s distribucí závislou na délce, nebo kontralaterální oblast u jednostranných postižení). Distribuci lze dále zpřesnit stanovením tzv. **hranice cití**, tedy rozhraní mezi nepostiženou a postiženou oblastí. Při jejím stanovení je vhodné postupovat vždy z oblasti s nižší citlivostí do oblasti s citlivostí vyšší, a to kolmo k předpokládané hranici [1]. Po stanovení distribuce postižení je vhodné zaznamenat výsledek do schématu, které zřehlední poru-

Tab. 5a) Doporučené normální limity pro hodnocení vibračních prahů pomocí 64Hz ladičky na HKK (processus styloideus radii) a DKK (malleolus medialis). Převzato z [42].

Vyšetřovaná oblast	Věková skupina (v letech)			
	do 40	41–60	61–85	nad 85
HKK	6,5	6,0	6,0	5,5
DKK	4,5	4,0	3,5	3,0

Tab. 5b) Doporučené normální limity hodnot vibračních prahů při použití 64Hz ladičky u zdravých dobrovolníků v závislosti na vyšetřované oblasti, pohlaví a věku (data jsou uvedena jako dolní normální limit odvozený jako „průměr – 2SD“ hodnot normativního souboru).

Vyšetřovaná oblast/ pohlaví	Věkové rozmezí (v letech)				
	20–30	30–40	40–50	50–60	nad 60
horní končetiny: muži	7,13	7,30	7,18	7,06	6,58
ženy	6,86	7,04	6,68	6,38	6,55
dolní končetiny: muži	6,19	6,56	5,44	4,32	3,47
ženy	6,13	6,17	5,12	4,38	4,54

Lokalizace na dorzu ruky a nohy (bez bližší specifikace). Převzato z [22].

Tab. 5c) Doporučené normální limity hodnot vibračních prahů při použití 128Hz ladičky na HKK (na druhém metakarpu) a DKK (na prvním metatarzu) v závislosti na věku (data jsou uvedena jako dolní normální limit, odvozený jako „průměr – 2SD“ hodnot souboru zdravých dobrovolníků). Převzato z [41].

Vyšetřovaná oblast	Věkové rozmezí (v letech)					
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
HKK	7,2	7,1	7,1	7,0	7,0	6,2
DKK	6,6	5,5	5,7	5,4	5,2	5,3

Tab. 6. Doporučené normální limity hodnot algických prahů pro hluboký tlak (Pressure Pain Threshold, PPT) v kilopascálech (kPa) v závislosti na vyšetřované oblasti, věku a pohlaví.

Vyšetřovaná oblast/ pohlaví	Věkové rozmezí (v letech)				
	20–30	30–40	40–50	50–60	nad 60
obličej: muži	124–418	134–457	143–451	147–452	133–496
ženy	135–306	136–319	138–350	149–351	149–331
dorzum ruky: muži	190–925	233–1068	277–981	264–896	270–869
ženy	218–569	221–648	237–763	294–751	317–629
dorzum nohy: muži	245–1380	260–1467	319–1182	263–1110	241–942
ženy	273–832	292–863	286–1036	254–1102	269–858

Hodnoty jsou uvedeny jako rozmezí horního i dolního normálního limitu (odvozené z 95% konfidenčního intervalu hodnot normativního souboru zdravých dobrovolníků): abnormitou jsou hodnoty vyšší než horní normální limit (hypoalgie) i nižší než dolní normální limit (hyperalgie). Převzato z [22].

chu citlivosti zejména v případě postižení více senzitivních modalit a usnadní porovnání případných změn v rámci longitudinálního sledování pacienta [1].

Spolehlivost a reprodukovatelnost testování senzitivity

Většina parametrů kvantitativního testování senzitivity prokazuje uspokojivou reprodukovatelnost nálezů při opakovaných měřeních [18–21]. V rámci vyšetření QST jsou k dispozici nástroje umožňující hodnocení jeho validity a spolehlivosti. Jedná se např. o **hodnocení variability** následných opakovaných měření. Yarnitsky et al [20] našli malou variabilitu odpovědí u zdravých dobrovolníků, větší u nemocných, ale podstatně vyšší u tzv. feigners, tedy jedinců, jejichž úkolem bylo předstírat poruchu citlivosti. Při vyšetření senzitivity s použitím kvantitativních či semikvantitativních metod je proto citlivost pacienta pro stejnou intenzitu podnětu testována vždy opakovaně. Zřetelná inkoherece jednotlivých odpovědí při tomto opakovaném testování by měla vést k větší obezřetnosti při interpretaci nálezů a zvážení nižší validity výsledků [20,21].

Vliv fyziologických proměnných na senzitivní percepci

Při vyšetření senzitivity a zejména pak při použití kvantitativních či semikvantitativních metod je nezbytné zohlednění řady fyziologických proměnných s potenciálním vlivem na senzitivní percepci.

Nejvýznamnějším faktorem, jenž ovlivňuje výšku senzitivních a algických prahů, resp. obecně senzitivitu, je **testovaná oblast těla** [16,22]. Vliv této proměnné na hodnoty senzitivních i algických prahů je pro všechny běžně hodnocené modality citlivosti signifikantně vyšší než vliv ostatních fyziologických proměnných (věk, pohlaví atd.) [16,22]. Senzitivní prahy jsou obecně nejnižší (a citlivost nejvyšší) na obličeji, lehce vyšší na horních končetinách a nejvyšší na končetinách dolních [16,22]. Podkladem uvedených rozdílů je odlišná hustota receptorů v jednotlivých lokalizacích a současně nestejná délka senzitivních drah pro různé vyšetřené oblasti. Při hodnocení senzitivní percepcce je tak vždy nutno vycházet z toho, jaká část těla je vyšetřována, a použít normativní data pro odpovídající oblast. Pro distální segmenty končetin jsou aktuálně dostupné

věkově stratifikované normy obvykle hodnocených QST parametrů pro dospělou [16,22] i dětskou populaci [23]. Tato data jsou aplikovatelná na akrální části končetin a autoři publikovaných normativních dat blíže nespecifikují konkrétní anatomickou distribuci (tzn. identická normativní data jsou většinou používána např. pro plosku a nárt, pro dlaň a hřbet ruky apod.). Recentně byla publikována i normativní data pro hodnocení QST nálezů v oblasti trupu a proximálních segmentů končetin [24].

Senzitivní percepcce je dále významně ovlivněna věkem. Výsledky většiny publikovaných studií v souladu s klinickou zkušeností prokazují signifikantní pokles senzitivní percepcce s **věkem**, kdy dochází k postupnému zvýšení prahů pro většinu senzitivních modalit [16,20,22]. Nejvýrazněji jsou tyto změny vyjádřeny při hodnocení propriocepce [16,22]. Prokázán naopak nebyl signifikantní vliv věku na mechanické algické prahy vyvolané píchnutím špendlíkem (Mechanical Pain Threshold, MPT) ani na senzitivitu vůči této modalitě (Mechanical Pain Sensitivity, MPS) [22]. Etiopatogeneze věkově závislých změn citlivosti je zřejmě multifaktoriální. Předpokládá se vliv stárnutí na degenerativní transformaci senzitivních receptorů a demyelinizaci a redukci nervových vláken v periferním nervovém systému. Tyto změny postihují především silná myelinizovaná nervová vlákna a jim příslušné receptory [25]. Pravděpodobný je i podíl věkově vázaných degenerativních změn centrálního nervového systému.

Další faktor prokazatelně ovlivňující senzitivní percepci je **pohlaví**. Vliv této fyziologické proměnné je však podstatně menší než význam předchozích dvou faktorů. Ve většině QST parametrů vykazují ženy vyšší senzitivitu než muži [16,22,26]. Tento jev je pravděpodobně dominantně podmíněn rozdílným centrálním zpracováním informací v rámci senzitivní percepcce u mužů a žen. Podstatně menší roli hrají zřejmě periferní faktory, jako například odlišná hustota receptorů či rozdíly inervace v závislosti na pohlaví [16].

Podle očekávání nejsou patrné významné rozdíly v percepci běžně hodnocených senzitivních modalit mezi **pravou a levou polovinou těla** [16]. U zdravých dobrovolníků či při stranově symetrickém postižení je proto dostačující

jednostranné provedení detailního testování senzitivity. U pacientů s jednostranným či zřetelně asymetrickým postižením je vhodné detailní vyšetření obou stran (kdy je nepostižená strana vnímána jako referenční oblast). Tento běžně užívaný algoritmus však komplikují recentní studie [27] prokazující častý výskyt senzitivních abnormit v kontralaterální distribuci u pacientů s jednostranným postižením. Při jednostranném výskytu senzitivní abnormity pro některý z hodnocených senzitivních parametrů je prevalence abnormity identického parametru v kontralaterální distribuci až 57 % [27]. Tuto skutečnost je třeba zohlednit při interpretaci nálezů v objektivně nepostižené oblasti kontralaterálně od místa postižení.

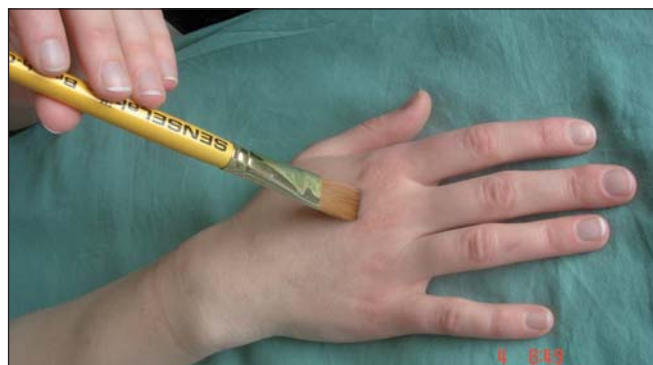
Význam QST vyšetření

Detailní a v optimálním případě kvantifikované vyšetření senzitivity je podle aktuálních doporučení [2,5,28] jednou ze základních součástí **diagnostického procesu neuropatické bolesti** využívanou především v diagnostice neuropatie tenkých vláken a časné diabetické neuropatie. Testování senzitivity je považováno i za metodu vhodnou pro sledování a kvantifikaci terapeutického efektu preparátů využívaných v léčbě neuropatické bolesti. Využití QST metod umožní mj. izolované sledování vlivu podávaného preparátu na jednotlivé komponenty bolesti (např. hyperalgezií, alodynii apod.).

Většina publikací zaměřených na QST hodnotí využitelnost metod především v diagnostice postižení tenkých málo myelinizovaných a nemyelinizovaných vláken typu **A-delta a C** [2,5]. Důvodem je skutečnost, že pro diagnostiku dysfunkce silných myelinizovaných senzitivních vláken typu A-beta je k dispozici jiná vysoce validní a objektivní metoda, tj. hodnocení vodivosti periferních nervů v rámci elektromyografického vyšetření. Důsledkem tohoto přístupu je nicméně zkrácení významu využití QST metod v diagnostice postižení silných nervových vláken a relevantních senzitivních drah. Toto zkrácení umožní s vysokou pravděpodobností v nejbližších letech upravit studie využívající recentně publikovaný a aktuálně široce používaný **komplexní standardizovaný QST protokol**. Protokol byl vytvořen německou pracovní skupinou pro výzkum neuropatické bolesti (Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathis-



Obr. 1a) Kalibrováné pomůcky k vyšetření DMA (mechanická dynamická alodynie).



Obr. 1b) Vyšetření kalibrováním štětcem.

cher Schmerz (DFNS), The German Research Network on Neuropathic Pain). Zahrnuje vyšetření řady senzitivních modalit a reflektuje funkci obou typů nervových vláken v souladu s aktuálními doporučeními [15,16]. DFNS protokol je aktuálně téměř bezvýhradně využíván ve studiích zaměřených na klinickou charakteristiku pacientů s neuropatickou bolestí různého původu a dokonce i s bolestí neneuropatickou [29].

Cíl sdělení

Cílem prezentovaného sdělení je podat stručný přehled o klinických (bedside) kvalitativních, semikvantitativních a kvantitativních metodách vyšetření běžně hodnocených senzitivních modalit (s výjimkou detailního rozboru metod počítačově asistovaných, které již byly v naší literatuře recentně publikovány [17,18,30]), a to včetně doporučených normativních dat, pokud jsou pro daný parametr známa.

Vyšetření mechanické kožní citlivosti (dotyku, povrchového tlaku, mechanicky vyvolané ostré bolesti)

Vyšetření taktilní citlivosti

Kvalitativní metody vyšetření taktilní citlivosti zahrnují dotyk smotkem vaty, štětičkou nebo nekalibrovaným štětcem při využití obecných principů testování citlivosti, které byly uvedeny v úvodní části. Dynamické podněty (vyvolané pohybem štětce nebo štětičky o rozsahu 1–3 cm) jsou obecně lépe vnímány než podněty statické (kdy je štětec či štětička pouze přiložen k vyšetřovanému místu, ale nedochází k jejich pohybu). Při vyšetření je nutné zohlednit skutečnost, že citlivost není na všech částech těla identická. Plosky a dlaně vyžadují intenzivnější stimulaci (vzhledem ke zrohovatělé kůži), ochlupené

části těla naopak stimulaci méně intenzivní (z důvodu vysoké četnosti nervových zakončení v okolí vlasových folikulů). Senzitivita se poněkud liší i mezi proximálními a distálními částmi končetin a vyšší je např. také na krku. Kvalitativní metody poskytou hrubou informaci o anestézii či zřetelné hypestézii nebo naopak hyperestézii pro dotyk v postižené oblasti (většinou při využití komparačního principu s oblastí nepostiženou). Umožní hodnotit také **alodynii**, tj. vnímání senzitivního podnětu běžně nebolestivého charakteru jako podnětu bolestivého. Nejčastějším typem alodynie je mechanická dynamická alodynie (DMA) vyšetřitelná pomocí dynamických taktilních podnětů. Její vyvolání je závislé mj. na intenzitě aplikovaného dotyku. Pro testování DMA lze proto využít i **kalibrované nástroje** vyvolávající dotyk o definované intenzitě, např. kalibrováný štětec (např. Samedic, Švédsko), jenž evokuje dotyk o tlakové síle přibližně 200–400 mN (obr. 1a, b), vatovou štětičku (působící tlakovou silou přibližně 100 mN) (obr. 1a) či vatový chomáč (s tlakovou silou jen asi 3 mN) [15,16]. Využití takových pomůcek testování pak představuje přechod k metodám semikvantitativním.

Vyšetření tlakové kožní citlivosti

Pro potřeby semikvantitativního a kvantitativního vyšetření kožní tlakové citlivosti jsou nejčastěji využívána **Semmes-Weinsteinova (Von Freyova) monofilamenta** (obr. 2a–f). Přestože jsou tato vlákna většinou uváděna jako metoda hodnocení taktilního čítí, testují ve skutečnosti povrchový tlak, což je specifická modalita ne zcela identická s běžným významem termínu „dotyk“. Vlákna tohoto typu byla za účelem testování senzitivity poprvé použita v 60. letech 20. století psychology Florencem Semme-

sem a Sydney Weinsteinem, a to k diagnostice ztráty dotykového čítí na horní končetině u pacientů po mozkovém traumatu [31]. Později byla široce využívána zejména v diagnostice diabetické polyneuropatie [32]. V současnosti je kvantitativní vyšetření těmito filamenti součástí komplexního protokolu testování senzitivity [15,16].

Při vlastním vyšetření je filamentum přiloženo kolmo na vyšetřovaný povrch (obvykle kůži) a následně je na jeho rukojeť vyvíjena tlaková síla působící ve směru dlouhé osy vlákna (a tedy stejná, jakou působí vlákno na kůži), dokud se filamentum nezačne prohýbat do tvaru písmene C (obr. 2b, f) [15,16,31,32]. Při pokračujícím ohybu vlákna zůstává již tato tlaková síla relativně konstantní. Jedná se o klíčovou charakteristiku, která každé z vláken definuje, a je odvozena zejména od jeho tloušťky, délky a tuhosti použitého materiálu. Při správném způsobu testování je vytvářen pouze přímý tlak vlákna na kůži v trvání přibližně 1–2 s. Nemělo by dojít k event. pohybu filamenta a tím k nežádoucí aktivaci receptorů reagujících na dynamickou složku takto aplikovaného podnětu.

Existují standardní sady obsahující definovaný počet filament (např. 12, 20, event. i více) (obr. 2c, d). Mezi jednotlivými vlákny v sadě se tlaková síla nutná k jejich ohybu liší, a to určitým systematickým způsobem: např. každé silnější vlákno v sadě působí na vyšetřovaný povrch dvojnásobnou tlakovou silou oproti vláknu předcházejícímu (slabšímu) [15,16,32,33]. V běžně používaných sadách jsou k dispozici filamenta evokující tlakovou sílu v rozmezí od 0,25 (či dokonce 0,125) po 512 (případně 1024) mN (např. v systému Optihair vyráběném firmou Marstock NerveTest, Německo) (obr. 2b, d). Alternativně se k popisu vláken používá hmotnost, kterou je



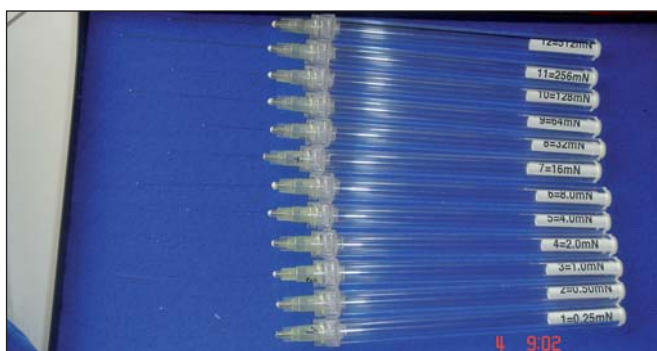
Obr. 2a) Semmes-Weinsteinovo filamentum, vyrobené z nylonu (fy. Smedic).



Obr. 2c) Sada kalibrovaných filament, vyrobených z nylonu (fy. Smedic).



Obr. 2b) Vyšetření Semmes-Weinsteinovým monofilamentem, vyrobeným z optických vláken (fy. Marstock).



Obr. 2d) Sada kalibrovaných filament z optických vláken (fy. Marstock).



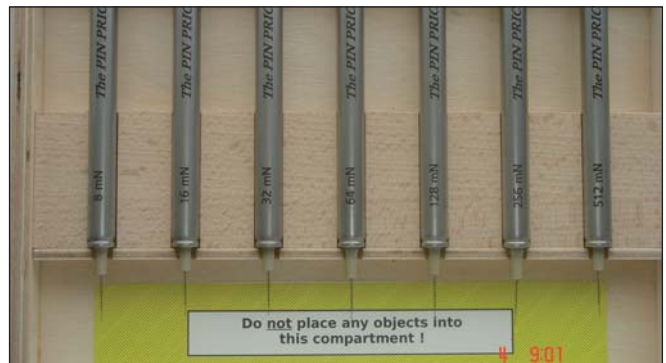
Obr. 2e) Neuropen, pomůcka, kombinující 10g filamentum s kalibrovaným špendlíkem.



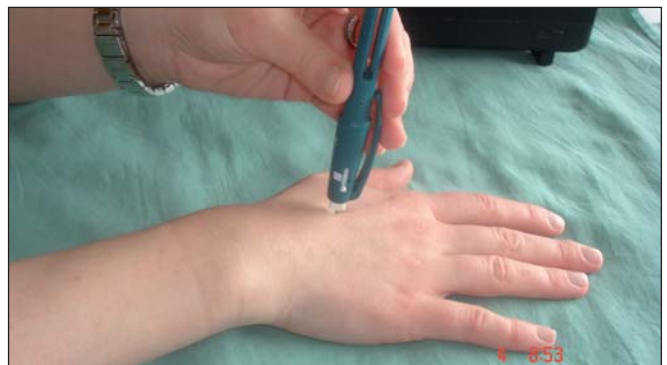
Obr. 2f) Vyšetření 10g filamentem, obsaženým v pomůcce Neuropen.



Obr. 3a) Vyšetření kalibrovaným špendlíkem.



Obr. 3b) Sada kalibrovaných špendlíků.



Obr. 3c) Vyšetření kalibrovaným špendlíkem, obsaženým v pomůcce Neuropen.



Obr. 3d) Kalibrovaný špendlík.

nutno působit na filamentum v příslušném směru, aby došlo k jeho prohnutí (např. Senselab Aesthesiometer, Samedic, Švédsko) (obr. 2a, c). Dle údajů výrobce druhého systému jsou oba typy vláken snadno kompatibilní. Pro převod na výše uvedenou tlakovou sílu je nutné pouze vynásobit zmíněnou hmotnost gravitačním zrychlením, jež má v našich zeměpisných šířkách hodnotu 9,81 ($m \times s^{-2}$). Práce zaměřené na srovnání obou systémů nebyly dle znalostí autorů dosud publikovány. Praktické zkušenosti však prokazují, že srovnatelnost obou systémů je limitována a příslušná vlákna z obou systémů, která by měla být srovnatelná, vyvolávají zře-

telně odlišný senzitivní vjem. Pro potřeby klinických studií nebo longitudinálního sledování pacientů lze proto jednoznačně doporučit konstantní používání jednoho systému.

Při **semikvantitativním** způsobu testování taktilní senzitivity se používá jen jedno **monofilamentum**, a to obvykle **10gramové**. Toto filamentum bylo zvoleno s ohledem na obecnou shodu, že ztráta protektivní citlivosti odpovídá neschopnosti vnímat dotyk vlákna této síly. Uvedený předpoklad byl potvrzen např. Litzelmanovou studií [34], v níž měli pacienti se ztrátou schopnosti vnímat dotyk 10gramového vlákna pětinašobně zvýšenou prav-

děpodobnost vzniku diabetických ulcerací na DKK. Princip metody zůstává stejný. Filamentum je přiloženo na kůži pacienta silou, která vyvolá jeho ohnutí do tvaru písmene C. U 10gramového filamenta odpovídá výsledná síla 5,07 mN. Při semikvantitativním vyšetření citlivosti s použitím tohoto vlákna je podnět obvykle aplikován opakovaně (3- až 10krát). Hodnocena je schopnost jej vnímat, vyjádřená většinou formou zlomku (reflektujícího počet percipovaných podnětů z počtu podnětů aplikovaných) či procentuálně. Existuje přitom řada možných způsobů vyšetření, které se liší počtem aplikovaných podnětů, vyšetřovanou lokalizací a sa-

možřejmě i souvisejícími normativními daty [32,35,36].

Desetigramové monofilamentum je pro semikvantitativní způsob vyšetření k dispozici také v rámci pomůcky označované jako Neuropen (Owen-Mumford Ltd., Oxford, UK) (obr. 2e, f), který kombinuje toto vlákno s kalibrovaným špendlíkem Neuro-tip™. V rámci vyšetření lze pak použít monofilamentum izolovaně (a aplikovat 10 podnětů v různých lokalizacích nejčastěji na plantární straně nohou, protože pomůcka je používána především v detekci diabetické polyneuropatie) nebo je možné využít současně kalibrovaný špendlík a monofilamentum, a to tak, že jsou v náhodném pořadí aplikovány podněty ostré (vyvolané píchnutím kalibrovaným špendlíkem) a tupé (evokované stimulací pomocí 10g monofilamenta) a úkolem pacienta je rozlišit tyto ostré (algické) a tupé (taktilní) podněty [35].

Cílem **kvantitativního** vyšetření tlakové kožní citlivosti pomocí sady **Semmes-Weinsteinových filament** je stanovení tzv. **senzitivního prahu pro tlakové kožní podněty** (tzv. Mechanical Detection Threshold, MDT) [15]. Při tomto způsobu testování začínáme obvykle od nejtenčích filament (a/nebo od filamenta vyvolávajícího tlakovou sílu přibližně na úrovni izolovaného 10g vlákna) a postupujeme k silnějším. Pacient je při každém dotyku vlákna na kůži dotázán, zda podnět cítí, a odpovídá „ano/ne“. Nejpřesněji lze práh stanovit jako geometrický průměr opakovaně detekovaných nadprahových a podprahových podnětů. Síla nejslabšího již percipovaného filamenta tak odpovídá první nadprahové hodnotě taktilního prahu (first suprathreshold value). Poté při vyšetření pokračujeme naopak sestupně slabšími filamenti k prvnímu již nepercipovanému vláknu, které představuje první podprahovou hodnotu (first infrathreshold value). Stejný postup je vhodné opakovat několikrát (optimálně pětkrát, čímž získáme celkem pět nadprahových a pět podprahových hodnot). Z takto stanovených hodnot je následně vypočítán geometrický průměr (tj. všech 10 získaných hodnot se vzájemně vynásobí a poté je vypočtena 10. odmocnina takového násobku), který představuje hledaný senzitivní práh [37]. Vyšetření se nejčastěji provádí na dorzu nohy nebo ruky, event. na obličeji (tab. 2) [16,22].

Vyšetření algické citlivosti pro ostrou, mechanicky vyvolanou bolest

Kvalitativní vyšetření algické citlivosti pro mechanické podněty je prováděno pomocí **nekalibrovaných špendlíků**. Vyšetřovaný subjekt je instruován, aby označil, zda podnět vnímá jako ostrý či nikoli. Vyšetření je většinou prováděno na akrálních částech končetin, i když hodnotit lze samozřejmě jakoukoli lokalizaci. Je však třeba zohlednit nutnost intenzivnější stimulace v místech se zrohovatělou kůží, jako jsou plosky nohou a dlaně. Při vyšetření je nutno používat sterilní pomůcky optimálně určené pro jednorázové použití, protože při stimulaci špendlíkem může dojít k porušení kožního povrchu a potenciálně k parenterálnímu přenosu infekčních agens.

Při kvalitativním vyšetření algických prahů je nutno vzít v úvahu také poměrně široký rozsah normální algické senzitivity v běžné populaci. Algické prahy a zejména senzitivita vůči algickým podnětům mají obecně zřetelně vyšší interindividuální variabilitu oproti prahům senzitivním. Podobná stimulace tak může být různými osobami vnímána různě od velmi bolestivé až po prakticky nebolestivou. Vzhledem k faktu, že aplikovaný podnět není v případě kvalitativního vyšetření standardizován, není navíc možné spolehlivé inter- ani intraindividuální srovnání tlakové percepce.

Semikvantitativní vyšetření algického cití pro mechanicky vyvolanou bolest lze provádět pomocí **jednoho kalibrovaného špendlíku**, který je např. součástí pomůcky **Neuropen** (Owen-Mumford Ltd., Oxford, UK) (obr. 2e, 3c). Kalibrovaný špendlík v této sadě evokuje vpich o tíze 40g a má vyměnitelné sterilní nástavce pro jednorázové použití (tzv. neurotips). V Neuropenu je kombinován s monofilamentem pro vyšetření kožní tlakové senzitivity. V rámci vyšetření jsou pak v náhodném pořadí aplikovány podněty ostré (vyvolané píchnutím kalibrovaným špendlíkem) a tupé (evokované stimulací pomocí 10g monofilamenta). Úkolem pacienta je tyto typy podnětů od sebe rozpoznat (blíže viz vyšetření taktilního cití) [35].

Kvantitativní vyšetření bolestivého cití je prováděno pomocí **sady kalibrovaných špendlíků** (obr. 3a, b, d). Komerčně je k dispozici sada sedmi špendlíků, které vyvolají vpich o tlakové síle 8, 16, 32, 64, 128, 256 a 512 mN na ploše

o průměru 0,2 mm (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Germany). S jejich pomocí lze stanovit práh pro mechanicky vyvolanou bolest (Mechanical Pain Threshold, MPT) a v rámci nadprahového testování také senzitivitu pro mechanicky vyvolanou bolest (Mechanical Pain Sensitivity, MPS). Vyšetření se provádí dotykem kalibrovaných špendlíků v testované lokalizaci, tj. nejčastěji na dorzu nohy (vnitřní hrana nohy nad palcem) nebo na dorzu ruky (nad m. interosseus dorsalis I) [15].

Při vyšetření algického prahu pro ostrou mechanicky vyvolanou bolest postupujeme od nejslabšího kalibrovaného špendlíku k silnějším s minimálním doporučeným rozestupem mezi jednotlivými podněty v trvání 2 s. Vyšetřovaná osoba je při každém podnětu dotázána, zda jej vnímá jako ostrý vjem nebo dotyk. Algický práh je pak nejpřesněji stanoven jako geometrický průměr opakovaně detekovaných nadprahových (tj. ostré vnímaných) a podprahových (neostře percipovaných) podnětů. Nejslabší stimulus, který je již percipován vyšetřovanou osobou jako ostrý vjem (nikoli dotyk), tak odpovídá prvnímu nadprahovému podnětu (first suprathreshold value). Po jeho dosažení pokračujeme ve vyšetření kalibrovanými špendlíky sestupně směrem ke slabším až k prvnímu podnětu, jenž již není percipován jako ostrý vjem. Ten představuje první podprahový podnět (first infrathreshold value). Podobně jako při vyšetření senzitivního prahu je toto testování opakováno několikrát (optimálně 5krát). Ze získaných 10 hodnot (pět nadprahových, pět podprahových) se vypočítá geometrický průměr, který představuje hledaný algický práh (metodika výpočtu viz výše v odstavci o kvantitativním vyšetření taktilního cití) [15]. Publikovaná normativní data zohledňující vyšetřovanou lokalizaci, věk a pohlaví jsou uvedena v tab. 3.

Vedle stanovení algického prahu se dají kvantitativní nástroje pro vyšetření bolestivého cití pro ostrou mechanicky vyvolanou bolest využít také k **nadprahovému testování**, tj. hodnocení tolerance a zejména **senzitivity pro mechanicky vyvolanou bolest** (Mechanical Pain Sensitivity, MPS). Při tomto způsobu testování vyšetřujeme pacienta jednotlivými kalibrovanými špendlíky v pseudonáhodném pořadí podle exaktního protokolu. Bolestivost podnětů vnímaných jako „ostré“ má pak pacient za úkol hodnotit pomocí

numerické škály bolesti (Numeric Rating Scale, NRS) o rozsahu 0–100, kde 0 představuje „žádnou bolest“ a 100 znamená „nejhorší pro pacienta představitelnou bolest“ (tab. 4) [15]. Vyšetření MPS lze spojit s kvantitativním hodnocením mechanické dynamické alodynie (DMA) pomocí kalibrovaného štětce, štětičky a smotku vaty, které jsou opět v pseudonáhodném pořadí zařazeny do testovacího protokolu. Jejich percepce je také hodnocena pomocí NRS škály. Výskyt mechanické dynamické alodynie lze pokládat za spolehlivou známku abnormality, která se u zdravých jedinců za fyziologických okolností prakticky nevyskytuje, a to konzistentně v žádném z publikovaných souborů zdravých kontrol [16,22].

Vyšetření termické a termoalergické kožní citlivosti

Kvalitativní vyšetření termické citlivosti se provádí pomocí zkumavek (Falcon Tubes) s teplou (45 °C) a studenou (10 °C) vodou nebo kovových válečků (metal thermorollers), které se před vyšetřením ohřejí či ochladí na požadovanou teplotu (20 °C a 40 °C). V případě, že dostupné technické vybavení neumožňuje přesně změřit teplotu pomůcky, orientuje se vyšetřující dotykem na vlastní kůži a ověří, že je rozdíl teplot obou zkumavek nebo válečků dostatečně velký, aby bylo možné je od sebe spolehlivě rozeznat. Současně by však teplota obou zkumavek (nebo válečků) měla být v rozmezí 10–45 °C, aby teplotní vjem nebyl pro vyšetřovaného jedince bolestivý a nedošlo k tepelnému poškození vyšetřované oblasti. Zkumavky jsou přikládány na kůži a pacient udává, zda podnět ve vyšetřované oblasti vnímá jako identický či více nebo méně chladný anebo teplý v porovnání s oblastí těla, kde předpokládáme nenarušené termické vnímání. Uvedeným způsobem lze orientačně vyšetřit výrazné změny tepelné citlivosti. Je možné stanovit i hranici čítí, a to pohybem zkumavky z méně citlivé oblasti do oblasti s lepší (normální) senzitivitou pro termické modality [1]. Identicky může být hranice čítí stanovena pohybem metalického válečku.

Pro lepší standardizaci aplikovaných podnětů a pro účely semikvantitativního testování termického čítí lze využít pomůcku Termopen (Tip Therm® GmbH, Brüggem, Germany) (obr. 4). Jedná se o jednoduchou pomůcku umožňující rychlé orientační vyšetření tepelného čítí



Obr. 4. Pomůcka pro vyšetření tepelného čítí (Tip Therm).

zejména pro chlad. Termopen má tvar válečku o délce 10 cm a průměru 1,5 cm. Je vyroben z plastového polymeru (chlorovaný polyvinylchlorid), který tvoří jeden z jeho konců, druhý konec je vyroben z kovu s vysokou tepelnou vodivostí (vysokolegovaná, tzv. austenitická nerezová ocel). Použití pomůcky je založeno právě na odlišné tepelné vodivosti obou jejích konců. Kontakt kůže s kovovým koncem vyvolá vzhledem k vysoké tepelné kondukcí chladný vjem, zatímco plastový konec (s minimální tepelnou vodivostí) vyvolá dojem neutrální až teplý. Při vyšetření přikládá lékař pacientovi do vyšetřované oblasti vždy střídavě kovový a plastový konec kolmo k povrchu kůže v náhodném pořadí. Doporučená doba kontaktu pomůcky s kůží pacienta je alespoň 3 s, aby byla zaručena dostatečná časová rezerva pro tepelnou kondukcí a související vyvolání termické percepce. Úkolem pacienta je určit, který ze dvou aplikovaných podnětů byl chladnější. Pacient by měl mít během vyšetření zavřené oči, aby byla vyloučena možnost vizuální kontroly aplikovaného podnětu [38].

Při semikvantitativním vyšetření je aplikován definovaný počet podnětů (většinou tři série párové aplikace chladného a teplého podnětu) a stanovuje se počet sérií, při nichž pacient správně určil kovový konec jako chladnější. Na DKK je za normu považováno dva a více správně stanovených podnětů ze tří, tzn. že abnormalitou je nesprávné určení chladného podnětu u alespoň dvou ze tří aplikovaných sérií. V souboru 160 zdravých dobrovolníků však Ziegler et al zaznamenali na DKK výskyt dokonce tří nesprávných odpovědí ze tří aplikovaných u 8,6% jedinců, což poukazuje na relativně nízkou specifitu vyšetření [39].

Pro potřeby detailního testování percepce tepelných modalit byly vyvinuty kvantitativní metody testování termického prahu (Thermal Perception Threshold, TPT), které využívají počítačem asisto-

vané algoritmy. Tyto testy byly v ČSN již opakovaně publikovány včetně dostupných normativních dat [17,18,30].

Vyšetření hluboké citlivosti (vibrace, propriocepce, hluboká tlaková bolest)

Vyšetření vibrační citlivosti

Mezi nejjednodušší kvalitativní metody umožňující hodnocení vibrační citlivosti patří vyšetření nekalibrovanou ladičkou (64Hz nebo 128Hz). Ladička se rozezvučí poklepem vidlice o podložku a následně se přiloží kolmo k povrchu těla patkou na vyšetřované místo. Vyšetřovaný subjekt je dotázán, zda vnímá vibrace, a v případě kladné odpovědi je eventuálně instruován, aby upozornil vyšetřujícího v okamžiku, kdy je vnímat přestane. Vyšetřující pak vedle obecné schopnosti vibrační percepce ve vyšetřovaném místě může hodnotit dobu, po kterou vyšetřovaný subjekt vibrace vnímá (vyjádřenou např. v sekundách). Může také testovat, zda na identickém (nebo odlišném) místě vlastního těla vnímá vibrace déle než vyšetřovaný subjekt a případně kvantifikuje o kolik sekund.

Vyšetření se obvykle provádí na tzv. kostních prominencích, tj. v místech, kde jsou kostní výstupky co nejbližší pod kůží s minimální vrstvou vmezežené svalové, vazivové či tukové tkáně. Nejčastěji vyšetřovaným místem na horních končetinách je processus styloideus radii nebo ulnae [1,15,16], interfalangeální kloub palce nebo ukazováku [40], event. druhý metakarp [41]. Na dolních končetinách je obvykle vyšetřován kotník (vnitřní či vnější), případně tuberositas tibiae či dorzální strana interfalangeálního kloubu palce [1,15,41,42]. Testování se většinou provádí oboustranně [42].

Pokud je hodnocena pouze schopnost vyšetřovaného subjektu vnímat vibrace v příslušném místě nebo obecná schopnost vyšetřujícího vnímat vibrace déle než vyšetřovaný, jedná se o kvalitativní me-



Obr. 5a) Kalibrovaná ladička.



Obr. 6a) Kalibrovaný tlakoměr.



Obr. 6b) Vyšetření kalibrovaným tlakoměrem.



Obr. 5b) Vyšetření kalibrovanou ladičkou.

totu vyšetření citlivosti. Vyšetření je jednoduché a rychlé, ale neumožňuje kvantifikovat práh vnímání vibračního čítí a poskytuje limitované možnosti pro hodnocení eventuálního vývoje nálezu při opakovaném vyšetření pacienta.

Metody hodnotící **trvání vibračního vjemu** (absolutně nebo relativně vůči vyšetřujícímu) poskytují již určitou možnost kvantifikace podnětů a dají se zařadit mezi testy **semikvantitativní**. Průměrná doba vnímání vibrací na kotníku je 10–15 s. Pokud je následně ladička rychle přiložena na odpovídající kontralaterální místo těla, lze tam fyziologicky vnímat vibraci dalších 3–5 s [1,42]. Trvání vibračního vjemu, vy-

jádřené v sekundách, je i součástí některých komplexních dotazníkových nástrojů zaměřených na diagnostiku neurologických onemocnění, jako je časná diabetická neuropatie. Takový test je obsažen např. v klinické části dotazníku Michigan Neuropathy Screening Instrument [40].

Nejjednodušším nástrojem ke **kvantifikaci** vibračního čítí je tzv. **graduovaná (kalibrovaná) ladička** o frekvenci 64 Hz nebo 128 Hz (Rydel-Seiffer tuning fork), která nese na koncích obou ramen vidlice indikátory (kalibrovaná závaží) (obr. 5a, b) [1,41,42]. Na každém z nich je znázorněn rovnoramenný trojúhelník se základnou na straně blíže patce ladičky a s vrcholem

směřujícím ke konci příslušného ramene vidlice a vedle něj stupnice o rozsahu od 0 (minimum, při základně trojúhelníku) do 8 (maximum, při vrcholu trojúhelníku). Po rozezvučení ladičky vibrují její ramena s frekvencí 64 Hz nebo 128 Hz, což vyvolá optický dojem zdvojení trojúhelníků na indikátorech na konci každého ramene vidlice. Při postupně klesající amplitudě kmitání ramen vidlice dochází k protnutí „zdvojených“ trojúhelníků. Tento průnik opticky imponuje dojmem nového trojúhelníku o postupně narůstající výšce od základny směrem ke konci ramene vidlice, přičemž tento nárůst je v exponenciální závislosti na klesající amplitudě kmi-

tání vidlice. Výška tohoto prolínajícího se trojúhelníku se hodnotí pomocí stupnice v rozsahu 0–8, znázorněné na indikátoru vedle sledovaného trojúhelníku. Práh pro vnímání vibrací tak představuje hodnota na této stupnici, která je nejbližší aktuální výšce protínajícího se trojúhelníku v momentě, kdy vyšetřovaný subjekt verbálně avizuje, že přestal vnímat vibrace ladičky [1,42]. Hodnota prahu se vyjadřuje ve formě zlomku, jehož čítec představuje výše popsaná hodnota na kalibrované škále, při které subjekt přestal vibraci vnímat (např. 7), a jmenovatel je maximální dosažitelná hodnota stupnice (8). Čím vyšší je hodnota v čitateli zlomku, tím lépe vyšetřovaný subjekt vibrace vnímá (vibrační prahy se v tomto ohledu liší od ostatních modalit citlivosti, u nichž se zhoršující se senzitivitou pro příslušnou modalitu prahy naopak stoupají).

Při poruše propriocepce se hodnota vibračního prahu v čitateli adekvátně snižuje (např. 2/8 představuje palhypestézii), případně vyšetřovaný subjekt nevnímá ve vyšetřovaném rozsahu vibrační čítí vůbec (hodnota prahu je 0/8, což odpovídá palanestézii).

Vyšetření se většinou provádí oboustranně [42], a to v identických místech jako při vyšetření ladičkou nekalibrovanou (viz výše).

Zjištěné výsledky je vždy nutno hodnotit ve vztahu k normativním datům pro danou lokalizaci a při zohlednění fyziologických proměnných ovlivňujících výšku vibračního prahu (především věku vyšetřovaného subjektu a méně výrazně i pohlaví) (tab. 5a–c) [16,22,41,42].

Detailní kvantitativní stanovení prahu pro vibrační citlivost je možné také pomocí **vibroesteziometru**. Jedná se o **počítačem asistovanou** modalitu QST. Zařízení obsahuje vibrační sondu, která vibruje o frekvenci 100, resp. 120 Hz [30,42] a během vyšetření narůstá logaritmicky amplituda podnětu v mikrometrech (μm). V těchto jednotkách je vyjádřen i výsledný vibrační práh. Detailní informace včetně normativních dat byly v ČSNN recentně publikovány [30].

Vyšetření propriocepce

Při hodnocení propriocepce jsou odděleně vyšetřovány dvě základní složky této modalit, a to vnímání polohy (**polohocit – statestézie**) a pohybu příslušné části těla (**pohybocit – kinestézie**). Polohocit se kvalitativně vyšetřuje pasivním nastave-

ním polohy končetiny při zavřených očích. Pacient má za úkol tuto polohu napodobit na druhostranných končetinách nebo detailně popsat. Při kvalitativním vyšetření pohybocitu je prováděna změna polohy těla pasivním pohybem v určitém kloubu a úkolem pacienta je popsat směr pohybu. Nejčastěji je hodnoceno vnímání pohybu v interfalangeálním kloubu palce nohy, případně ruky [1]. Vyšetření pohybocitu na dalších prstech je méně časté, přičemž kromě izolovaného vyšetření jednotlivých prstů lze testovat i složitější funkce, např. pomocí duální stimulace se současnou změnou polohy či pohybem dvou prstů [43].

Semikvantitativně můžeme propriocepci hodnotit **kvantifikací rozsahu pohybu** v příslušném kloubu, který je již pacient schopen vnímat. Fyziologicky lze na prstech vnímat pohyb v interfalangeálním kloubu v rozsahu 5°, v rameni dokonce v rozsahu 1° [1]. Vnímání závisí mj. na rychlosti pohybu – proto je vhodné odděleně vyšetřovat pomalý a rychlý pasivní pohyb (při úhlové rychlosti 0,5–1° nebo 10–30° za sekundu). Schopnost vnímat rychlý pasivní pohyb mizí později [1].

Publikovány byly ojedinělé práce zaměřené na **kvantitativní** vyšetření propriocepce, a to prostřednictvím bedside metod využívajících **set polystyrenových koulí** (o objemu 126–505 cm³) [44], případně pomocí **počítačem asistovaných algoritmů** s využitím magnetických systémů, které sledují pohyb pomocí senzorů na vyšetřovaných končetinách [45]. Jedná se však vesměs o experimentální práce, jejichž vybavení není komerčně dostupné. Kvantitativní vyšetření propriocepce není ani součástí komplexního QST protokolu [15,16].

Vyšetření hlubokého tlaku a algické citlivosti pro hlubokou tlakovou bolest

Hluboký tlak lze **kvalitativně** vyšetřit **tlakem tupého předmětu** na vyšetřovanou oblast; hlubokou tlakovou bolest (deep pain) pak tlakem na sval či sevřením šlachy [1].

Kvantifikace senzitivního prahu pro hluboký tlak je obtížná, protože při percepci podnětu se iniciálně uplatňuje vnímání jeho taktilní složky a percepce této složky není zřetelně oddělena od složky tlakové.

Pro účely **kvantitativního** vyšetření hluboké tlakové bolesti je možné využít **kalibrovaný mechanický tlakoměr** (např. Wagner Instruments, Greenwich,

USA) (obr. 6a, b). Tento nástroj je patkou přiložen k vyšetřované oblasti (většinou svalovému bříšku např. na thenaru na ruce či nad m. extensor digitorum brevis na noze). Následně je jím na vyšetřovanou oblast vyvíjen kontinuální pozvolna narůstající tlak. Hodnotu tlaku, aktuálně vyvíjeného v rámci aplikovaného podnětu, lze odečíst na stupnici tlakoměru. Úkolem vyšetřovaného subjektu je upozornit na okamžik, kdy se změní charakter vnímaného podnětu a k původně tlakovému vjemu se přidá jiná složka (bolest, pálení apod.). Aktuální hodnota vyvíjeného tlaku v tomto okamžiku představuje **práh pro hlubokou tlakovou bolest** (Pressure Pain Threshold, PPT) [15]. Hodnoty tohoto parametru závisí významně na vyšetřované lokalizaci. Nejnížší jsou na obličejích, vyšší na ruce a nejvyšší na noze. U mladších věkových skupin (do 50 let) jsou závislé také na pohlaví (u žen jsou poněkud nižší), zatímco u starších pacientů nejsou rozdíly tohoto parametru v závislosti na pohlaví významné (tab. 6) [16,22].

Alternativním nástrojem k vyšetření hluboké tlakové citlivosti a bolesti vyvolané touto modalitou je **digitální tlakoměr** (Algometer firmy Somedic, Sweden), který představuje určitý přechod k přístrojově asistovaným metodám [46–48]. Princip vyšetření je podobný jako při použití mechanického kalibrovaného tlakoměru. Výhodou digitálního Algometru je větší diagnostická přesnost stanovení prahů ve srovnání s mechanickým tlakoměrem a také možnost použití nástavců o různém průměru (0,5–2 cm²) umožňujících vyšetření tlakové citlivosti pro různé velké plochy [48].

Kromě detekce algických prahů slouží oba typy tlakoměrů ke stanovení senzitivity či tolerance pro hlubokou tlakovou bolest [46–48], a to analogickým způsobem, jakým jsou tyto parametry vyšetřovány u ostatních senzitivních modalit.

Shrnutí

Prezentovaná práce poskytuje komplexní přehled o možnostech vyšetření senzitivity. Toto testování je nepostradatelnou součástí klinického neurologického vyšetření, klíčovým prvkem diagnostického algoritmu neuropatické bolesti a důležitým nástrojem pro detailní charakteristiku pacientů v klinických i experimentálních studiích. Pro testování je nezbytná spolupráce a soustředění pacienta. Při

hodnocení výsledků vyšetření je nutné zohlednit řadu fyziologických proměnných, které mají vliv na senzitivní percepci. Jedná se zejména o testovanou lokalizaci, věk a pohlaví vyšetřovaného jedince. Používané metody lze podle náročnosti testování a přesnosti a informativnosti získaných výstupů dělit na kvalitativní, semikvantitativní a kvantitativní. V běžné klinické praxi se nejčastěji používají metody kvalitativní (nekalibrovaná štětka, ladička, špendlík, zkumavky s teplou a chladnou vodou). Tyto metody jsou finančně nenáročné a dostupné, poskytují ale jen zcela orientační informaci o hrubých poruchách citlivosti. Semikvantitativní metody umožňují standardizaci a částečnou kvantifikaci výsledků, což představuje jednoznačnou výhodu při longitudinálním sledování pacientů i jejich interindividuálním srovnání. Jejich použití je relativně jednoduché, a lze je tedy doporučit jako nejvhodnější alternativu pro běžné klinické vyšetření. Patří sem např. 10gramové filamentum, kalibrovaný špendlík, Neuropen či Termopen. Kvantitativní metody (označované souhrnným termínem QST) jsou nezbytné pro účely detailní klinické charakteristiky pacientů pro potřeby studií (výzkumných i klinických) a diagnostiku neuropatie tenkých vláken. Poskytují přesné, kvantifikované výstupy a jsou dobře reprodukovatelné. Jsou však náročné z hlediska časového i finančního. Podle použitého vybavení je lze dělit na tzv. bedside metody (např. sady kalibrovaných vláken či špendlíků, kalibrovaná ladička a tlakoměr) a metody počítačem asistované (využívané zejména k hodnocení termické a termoalgiecké percepcce, event. vibračního cití). V současnosti je pro detailní kvantifikované vyšetření senzitivity nejčastěji využíván tzv. komplexní QST protokol (DFNS protokol) umožňující standardizované testování citlivosti pro řadu senzitivních modalit.

Literatura

- Bednář J. Senzitivní systém. In: Ambler Z, Bednář J, Růžicka E (eds). *Klinická neurologie. I. Část obecná*. Praha: Triton 2004: 167–198.
- Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 2013; 154(9): 1807–1819. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.047.
- Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997; 20(2): 198–204.
- Dyck PJ, O'Brien PC, Johnson DM, Klein CJ, Dyck PJ. Quantitative sensation testing. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds). *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier 2005: 1063–1093.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
- Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol Clin* 2012; 42(4): 187–197. doi: 10.1016/j.neucli.2012.03.001.
- Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2012; 42(5): 345–353. doi: 10.1016/j.neucli.2012.05.002.
- Baumgärtner U, Greffrath W, Treede RD. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiol Clin* 2012; 42(5): 267–280. doi: 10.1016/j.neucli.2012.06.002.
- Lefaucheur JP, Ahdab R, Ayache SS, Lefaucheur-Ménard I, Rouie D, Tebbal D et al. Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO2 laser. *Neurophysiol Clin* 2012; 42(4): 199–206. doi: 10.1016/j.neucli.2011.12.003.
- Cruccu G, Pennisi E, Truini A, Iannetti GD, Romaniello A, Le Pera D et al. Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain* 2003; 126(10): 2246–2256.
- Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17(7): 903–912.
- Moravcová E, Bednář J, Feit J, Sommer C. Hodnocení intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie u pacientů s polyneuropatií. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68(101): 219–226.
- Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA. Assessing corneal nerve structure and function in diabetic neuropathy. *Clin Exp Optom* 2012; 95(3): 338–347. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00743.x.
- Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep* 2012; 12(4): 393–402. doi: 10.1007/s11892-012-0282-7.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10(1): 77–88.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123(3): 231–243.
- Moravcová E, Bednář J. Počítačem asistované stanovení termického prahu. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99: 263–269.
- Moravcová E, Bednář J, Svobodník A, Dušek L. Reproducibility of thermal threshold assessment in small-fibre neuropathy patients. *Scripta Medica (Brno)* 2005; 78(3): 177–184.
- Moloney NA, Hall TM, Doody CM. Reliability of thermal quantitative sensory testing: a systematic review. *J Rehabil Res Dev* 2012; 49(2): 191–207.
- Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 1994; 125(1): 39–45.
- Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain* 2011; 152(3): 548–556. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.013.
- Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151(3): 598–605. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.026.
- Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A et al. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences in somatosensory perception. *Schmerz* 2010; 24(4): 380–382. doi: 10.1007/s00482-010-0943-x.
- Pfau DB, Krumova EK, Treede RD, Baron R, Tölle T, Birklein F et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain* 2014; 155(5): 1002–1015. doi: 10.1016/j.pain.2014.02.004.
- Shaffer SW, Harrison AL. Aging of the somatosensory system: a translational perspective. *Phys Ther* 2007; 87(2): 193–207.
- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013; 111(1): 52–58. doi: 10.1093/bja/aet127.
- Konopka KH, Harbers M, Houghton A, Kortekaas R, van Vliet A, Timmerman W et al. Bilateral sensory abnormalities in patients with unilateral neuropathic pain: a quantitative sensory testing (QST) study. *PLoS One* 2012; 7(5): e37524. doi: 10.1371/journal.pone.0037524.
- Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira A et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1): 14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
- Westermann A, Rönna A, Krumova E, Regehr S, Schwenkreis P, Rolke R et al. Pain-associated mild sensory deficits without hyperalgesia in chronic non-neuropathic pain. *Clin J Pain* 2011; 27(9): 782–789. doi: 10.1097/AJP.0b013e31821d8fce.
- Buršová Š, Vlčková E, Hnojčíková M, Němec M, Mičanková Adamová B, Bednář J. Přístrojově asistované kvantitativní testování senzitivity – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 444–453.
- Semmes J, Weinstein S, Ghent L, Teuber HL. Performance on complex tactual tasks after brain injury in man: analyses by locus of lesion. *Am J Psychol* 1954; 67(2): 220–240.
- Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009; 50(3): 675–682. doi: 10.1016/j.jvs.2009.05.017.
- Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. Von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain* 2001; 5(3): 341–342.
- Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(8): 1273–1278.
- Paisley AN, Abbott CA, van Schie CH, Boulton AJ. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002; 19(5): 400–405.
- Slater RA, Koren S, Ramot Y, Buchs A, Rapoport MJ. Pilot study on the significance of random intrasite placement of the Semmes-Weinstein monofilament.

- Diabetes Metab Res Rev 2013; 29(3): 235–238. doi: 10.1002/dmrr.2388.
37. Baumgartner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Tredde RD. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 2002; 96(1–2): 141–151.
38. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002; 78(923): 541–542.
39. Ziegler D, Siekierka-Kleiser E, Meyer B, Schweers M. Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1169–1174.
40. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(11): 1281–1289.
41. Hilz MJ, Axelrod FB, Hermann K, Haertl U, Duetsch M, Neundörfer B. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3–79 years. *J Neurol Sci* 1998; 159(2): 219–225.
42. Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(5): 743–747.
43. Beckmann YY, Çiftçi Y, Ertekin C. The detection of sensitivity of proprioception by a new clinical test: the dual joint position test. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(7): 1023–1027. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.017.
44. Kalisch T, Kattenstroth JC, Kowalewski R, Tegenhoff M, Dinse HR. Age-related changes in the joint position sense of the human hand. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 499–507.
45. Leibowitz N, Levy N, Weingarten S, Grinberg Y, Karniel A, Sacher Y et al. Automated measurement of proprioception following stroke. *Disabil Rehabil* 2008; 30(24): 1829–1836. doi: 10.1080/09638280701640145.
46. Mainka T, Bischoff FS, Baron R, Krumova EK, Nicolas V, Pennekamp W et al. Comparison of muscle and joint pressure-pain thresholds in patients with complex regional pain syndrome and upper limb pain of other origin. *Pain* 2014; 155(3): 591–597. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.014.
47. Carvalho B, Zheng M, Aiono-Le Tagaloa L. Evaluation of experimental pain tests to predict labour pain and epidural analgesic consumption. *Br J Anaesth* 2013; 110(4): 600–606. doi: 10.1093/bja/aes423.
48. Samedic Algometer – Technical Specifications. [online] Available from: <http://en.somedic.com/default.asp?pid=37>.



as. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

Odb. as. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., promovala na Lékařské fakultě brněnské Masarykovy univerzity s vyznamenáním v roce 2000 a byla oceněna Cenou rektora Masarykovy univerzity pro nejlepší absolventy MU. Stejnou cenu obdržela v roce 2011 za dizertační práci na téma „Neuropatie tenkých vláken – komplexní diagnostika a etiologie“. Již v pregraduálním období se v rámci studentské vědecké činnosti úspěšně věnovala výzkumným projektům na Neurologické klinice LF MU a FN Brno, kde od promoce navázala doktorandským studiem oboru neurologie. Dlouhodobě se věnuje výzkumu neuropatické bolesti a její diagnostiky. Společně se školitelem prof. MUDr. Josefem Bednářkem, CSc. se podílela na zavedení prvních metod kvantitativního testování senzitivity v ČR v období let 1999–2000 a na zavedení metody vyšetření intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie (v letech 2002–2003), a to ve spolupráci s Univerzitní klinikou ve Wuerzburgu (Německo), kde absolvovala dlouhodobou zahraniční stáž (2005). Podílel se na výukové činnosti neurologické kliniky – od roku 2010 pracuje jako odborná asistentka na LF MU a ve Středoevropském technologickém institutu (CEITEC MU). Je autorkou či spoluautorkou 26 odborných článků v českých a zahraničních časopisech a více než 80 publikovaných abstrakt. Její práce byly opakovaně oceněny Českou neurologickou společností ČLS JEP (Hennerova cena pro mladé autory do 35 let za vynikající originální práci roku 2008, cena ČNS za vynikající originální práci roku 2009). Počet citací dle Web of Science k 30. 6. 2014 (bez autocitací) je 192, H-index 6. V letech 2000–2011 byla spoluřešitelkou několika grantových projektů. Od roku 2012 je hlavní řešitelkou grantového projektu IGA MZ ČR s názvem Specifické charakteristiky neuropatické bolesti centrálního a periferního typu. Ve spolupráci s prestižními pracovišti v Německu, Rakousku, Francii a Izraeli se podílí na výzkumu nekódujících mRNA v patogenezi neuropatické bolesti v rámci grantového projektu 7. rámcového programu Evropské unie.

Vědomostní test

1. Objektivní poruchy citlivosti:

- a) jsou vždy provázeny relevantními subjektivními symptomy
- b) mohou být přítomny i přes absenci subjektivních senzitivních symptomů
- c) pacient je si jich vždy vědom
- d) pokud má pacient subjektivní senzitivní symptomy, jsou objektivní poruchy citlivosti jasně prokazatelné již při orientačním kvalitativním testování senzitivity

2. Vyšetření senzitivity:

- a) je vždy subjektivní. Proto je jeho význam v rámci klinického vyšetření limitovaný
- b) u anatomicky a funkčně konzistentních nálezů lze vyšetření senzitivity pokládat za součást objektivního klinického vyšetření
- c) nemá smysl detailně hodnotit, pokud pacient nemá subjektivní senzitivní symptomy
- d) nemá smysl provádět, pokud nejsou přítomny jiné abnormality klinického neurologického nálezu

3. Kvalitativní metody vyšetření citlivosti:

- a) jsou nejvhodnější pro dlouhodobé sledování pacientů a možnost interindividuálního srovnání nálezů
- b) jsou málo používané vzhledem ke špatné dostupnosti a finanční náročnosti používaných pomůcek
- c) slouží k orientačnímu zhodnocení senzitivity pro příslušnou modalitu
- d) jsou obvykle poměrně složité, takže pro jejich použití je třeba úvodní zcvik

4. Vyberte nepravdivé tvrzení:

- a) kvantitativní metody hodnocení citlivosti poskytují nejpřesnější informace o senzitivitě pro příslušnou modalitu
- b) nálezy senzitivního vyšetření pro různé modalit je vhodné zaznamenat do schématu, které zpřehlední senzitivní deficit
- c) semikvantitativní metody neposkytují ve srovnání s metodami kvalitativními žádnou výhodu. Jejich využití proto nelze doporučit
- d) pro vytvoření tzv. senzitivního profilu je nejvhodnější využití kvantitativních metod testování senzitivity

5. Testování senzitivity (vyberte nepravdivé tvrzení):

- a) je nutno provádět v tiché a klidné místnosti při maximálním pohodlí pro pacienta
- b) nelze vyšetřit u pacientů s poruchou vědomí či výrazným kognitivním deficitem
- c) je možné exaktně hodnotit i u nespoupracujících pacientů
- d) validitu vyšetření lze testovat mj. pomocí variability odpovědí při opakovaném testování senzitivity pro danou modalitu

6. Kvantitativní metody testování senzitivity neumožňují hodnocení:

- a) senzitivních prahů
- b) algických prahů
- c) senzitivity vůči algickým podnětům (s využitím NRS škály)
- d) nic z výše uvedených (tedy umožní hodnotit všechny zmíněné parametry)

7. Kvantitativní testování senzitivity:

- a) umožňuje výhradně hodnocení funkce tenkých málo myelinizovaných a nemýelinizovaných vláken
- b) neumožňuje hodnocení funkce A-delta a C vláken
- c) je aktuálně široce využíváno pro fenotypizaci pacientů v řadě studií zaměřených na neuropatickou bolest
- d) není vzhledem k absenci mezinárodně standardizovaného protokolu použitelné pro srovnání nálezů mezi jednotlivými soubory pacientů

8. Mezi modalit tzv. hluboké citlivosti nepatří:

- a) ostrá, mechanicky vyvolaná bolest
- b) propiocepce (polohocit a pohybocit)
- c) vibrace
- d) hluboký tlak (tzv. tlakový dotyk) a jím vyvolaná bolest

9. Mezi modalit povrchové (tzv. kožní, exteroceptivní) citlivosti nepatří:

- a) taktilní a tlaková kožní citlivost
- b) algická senzitivita pro ostré mechanicky vyvolané podněty
- c) statestézie a kinestézie
- d) termická a termoalgická percepcie

10. Vyšetřovaná oblast těla:

- a) je charakteristika, která má z fyziologických proměnných největší vliv na hodnotu senzitivních a algických prahů
- b) senzitivní prahy jsou nejvyšší na obličeji a naopak nejnižší na DKK
- c) senzitivita se neliší mezi proximálními a distálními segmenty končetin
- d) rozdíly v senzitivitě mezi jednotlivými oblastmi těla jsou podmíněny především odlišným centrálním zpracováním senzitivní aferentace z různých lokalizací

11. Vliv fyziologických proměnných na senzitivní percepci (vyberte nepravdivé tvrzení):

- a) s věkem dochází k signifikantnímu poklesu senzitivní percepcie, a tedy k postupnému zvýšení prahů pro většinu senzitivních modalit
- b) vibrační prahy ani propiocepce se s věkem významně nemění
- c) senzitivita pro většinu parametrů je obecně vyšší u žen
- d) rozdíly senzitivní ani algické percepcie mezi pravou a levou polovinou těla nejsou za fyziologických okolností významné

12. Dynamická mechanická alodynie:

- a) je vnímání senzitivního podnětu běžně nebolestivého charakteru jako podnětu bolestivého
- b) není hodnotitelná v rámci běžného klinického neurologického vyšetření
- c) je častým nálezem i u zdravých osob
- d) je vyšetřitelná pouze s pomocí vibroesthesiometru

13. Kalibrovaná ladička:

- a) je pomůcka ke kvalitativnímu vyšetření vibrační senzitivity
- b) je pomůcka ke kvantitativnímu vyšetření vibrační senzitivity
- c) není k vyšetření citlivosti pro vibrační podněty vhodnější než ladička nekalibrovaná
- d) je používána při počítačově asistovaném vyšetření vibračního cití

14. K vyšetření termické a termoalgické percepcie nelze využít:

- a) Termopen
- b) Neuropen
- c) zkumavky s teplou a studenou vodou (o teplotě 10 a 45 °C)
- d) počítačem asistované stanovení termického /termoalgického prahu

15. Von Freyova (Semmes-Weinsteinova) filamenta se používají k vyšetření:

- a) kinestézie
- b) statestézie
- c) kožní tlakové citlivosti
- d) bolesti vyvolané mechanickými podněty

16. Vyberte nepravdivé tvrzení: při vyšetření algické citlivosti pro ostrou, mechanicky vyvolanou bolest:

- a) je nutno využívat sterilní či jednorázové pomůcky, protože při vyšetření může dojít k porušení kožního povrchu a parenterálnímu přenosu infekčních agens
- b) pro semikvantitativní testování je vhodné použít kalibrovaný špendlík, který je k dispozici např. v pomůcce Neuropen
- c) kvalitativní testování je možné výhradně pomocí počítačem asistovaných algoritmů
- d) při kvantitativním testování je využívána sada kalibrovaných špendlíků

17. Propriocepce:

- a) je obvykle vyšetřována jen kvalitativně
- b) nejčastěji se testuje pohybem ve velkých kloubech HKK/DKK (kyčel, koleno apod.)
- c) je většinou testována kvantitativně, a to jak pomocí bedside metod, tak s využitím počítačem asistovaných testů
- d) je modalita nejméně ovlivněná věkem podmíněnými změnami (a poruchy této funkce u starších pacientů jsou tedy málo obvyklé)

18. Kalibrovaný tlakoměr:

- a) je využíván k testování ostré, mechanicky vyvolané bolesti
- b) je pomůcka pro kvantitativní testování hluboké tlakové bolesti
- c) není využitelný k testování senzitivity
- d) umožňuje semikvantitativně hodnotit hlubokou tlakovou citlivost, ale nikoli bolest

19. Vyšetření funkce tenkých nervových vláken nelze provést pomocí:

- a) testování termických prahů
- b) vyšetření termoalgické percepce

- c) běžně prováděných kondukčních studií periferních nervů a jehlové EMG
- d) speciálních modalit evokovaných potenciálů, stimulovaných kontaktním teplem (CHEPs) nebo laserem (LEPs), případně specifickou elektrickou stimulací (PREPs)

20. Neuropen (vyberte nepravdivé tvrzení):

- a) je pomůcka pro semikvantitativní vyšetření kožní tlakové citlivosti
- b) lze využít pro testování ostré bolesti vyvolané mechanickými podněty
- c) kombinuje kalibrované monofilamentum s kalibrovaným špendlíkem
- d) je kvantitativní metoda vyšetření vibračního čítí

Správně je vždy právě jedna odpověď.

Test můžete vyplnit na:

WWW.CSNN.EU

Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Ryba L, Dušek L, Adamová B, Bednařík J.
Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78/111:45-56.

Studie se zabývá vytvořením a validací české verze dotazníku NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory), který patří mezi nejčastěji používané nástroje pro hodnocení neuropatické bolesti a s detailního rozboru jejích symptomů. V českém prostředí jde o první a dosud jedinou validovanou verzi tohoto dotazníku, která našla uplatnění i v dalších výzkumných projektech.

Překlad byl realizován standardní metodou forward–backward translation. Následně byl dotazník testován u pacientů s neuropatickou bolestí centrálního i periferního původu (např. polyneuropatie, roztroušená skleróza; $n = 96$) a porovnán s kontrolní skupinou pacientů s nociceptivní bolestí při pokročilé artróze ($n = 70$). U části souboru bylo provedeno opakované vyplnění s krátkým časovým odstupem (přibližně 3 hodiny) k posouzení reprodukovatelnosti výsledků.

Analýza prokázala vysokou schopnost dotazníku rozlišit neuropatickou a nociceptivní bolest, zatímco rozlišení mezi centrální a periferní neuropatickou bolestí nebylo statisticky významné. Reprodukovatelnost celkového skóre byla velmi dobrá ($ICC = 0,86$). Shluková (cluster) analýza dále identifikovala několik symptomových vzorců, které se vyskytovaly napříč oběma typy neuropatické bolesti.

Výsledky tedy potvrzují dobrou diagnostickou validitu české verze NPSI pro odlišení neuropatické a nociceptivní bolesti. Zároveň však ukazují, že samotný symptomový profil neumožňuje spolehlivě určit etiologii neuropatické bolesti, což podporuje představu sdílených patofyziologických mechanismů bez ohledu na primární lokalizaci postižení somatosenzitivního systému.

Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI_{CZ})

Validation of the Czech Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI_{CZ})

Souhrn

Úvod: Důležitou součástí diagnostického algoritmu neuropatické bolesti jsou jednoduché dotazníkové nástroje založené na přítomnosti typických popisných charakteristik (tzv. deskriptorů). V českém jazykovém prostředí však není k dispozici validovaná verze žádného z mezinárodně akceptovaných dotazníků. **Cíl:** Cílem práce bylo vytvoření české jazykové verze jednoho z nejpoužívanějších dotazníků zaměřených na diagnostiku neuropatické bolesti a charakteristiku jednotlivých jejích subtypů, a to tzv. NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) a její validace. **Soubory a metodika:** Dotazník byl přeložen metodou „forward-backward translation“. Pro potřeby validace byla touto českou jazykovou verzí následně vyšetřena skupina pacientů s neuropatickou bolestí periferního (n = 66) nebo centrálního (n = 30) původu (v rámci polyneuropatie či roztroušené sklerózy) a skupina nemocných s bolestí nociceptivní v důsledku pokročilé artrózy kyčelního nebo kolenního kloubu (n = 70). Za účelem hodnocení opakovatelnosti testu byl u části pacientů (n = 19) dotazník administrován dvakrát s odstupem přibližně tří hod. **Výsledky:** Srovnání jednotlivých hodnocených položek, dílčích škál i celkového NPSI skóre pomocí ROC analýzy prokázalo vysokou schopnost diskriminace mezi neuropatickou a nociceptivní bolestí (p < 0,001), ale nízkou schopnost odlišení neuropatické bolesti centrálního a periferního původu (p > 0,05). Opakovaná administrace testu potvrdila vysokou opakovatelnost testu (ICC, Intraclass Correlation Coefficient = 0,86 pro sumární skóre). Pomocí clusterové analýzy bylo identifikováno šest odlišných symptomových profilů. **Závěr:** Vytvořená česká verze dotazníku NPSI je schopna spolehlivě diskriminovat neuropatickou a nociceptivní bolest a identifikovat odlišné symptomové profily bolesti při akceptovatelné opakovatelnosti testu. Dotazník lze tedy doporučit jako vhodný a snadno použitelný nástroj v diagnostickém algoritmu neuropatické bolesti, využitelný i pro longitudinální sledování.

Seznam použitých zkratk

AUC	Area Under Curve (plocha pod ROC křivkou)		ňuje i výsledky otázek Q4 a Q7 (nezapočítávané do NPSI skóre v originální verzi testu)
ICC	Intraclass Correlation Coefficient	NPSI _{CZ-D} skóre	modifikovaná verze originálního NPSI _{CZ} skóre, vytvořená na základě výsledků diskriminační analýzy
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory (dotazník pro diagnostiku neuropatické bolesti)	NRS	Numeric Rating Scale (numerická škála bolesti)
NPSI _{CZ}	česká verze dotazníku Neuropathic Pain Symptom Inventory (a jeho originálního skóre)	ROC křivka	Receiver Operating Characteristic curve
NPSI _{CZ-12} skóre	modifikovaná verze originálního NPSI _{CZ} skóre, která zohled-	TEP	totální endoprotéza (kyčelního nebo kolenního) kloubu

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 13523-4 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), interními zdroji CEITEC MUNI a 7. rámcovým programem Evropské unie v rámci projektu No. 602133 (Non-coding RNAs for personalised pain medicine).

Autoři práce děkují paní Janě Novohradské za pomoc při sběru dat a vyšetřování pacientů.

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

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

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

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

I. Šrotová^{1,2}, E. Vlčková^{1,2}, J. Straková¹, S. Kincová^{1,2}, L. Ryba³, L. Dušek⁴, B. Adamová^{1,2}, J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika
LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut MU Brno

³ Ortopedická klinika
LF MU a FN Brno

⁴ Institut biostatistiky a analýz MU, Brno



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

Přijato k recenzi: 1. 8. 2014

Přijato do tisku: 28. 8. 2014

Klíčová slova

neuropatická bolest – nociceptivní bolest – kvantifikace bolesti – dotazník – polyneuropatie – roztroušená skleróza – artróza

Key words

neuropathic pain – nociceptive pain – pain measurement – questionnaire – polyneuropathy – multiple sclerosis – osteoarthritis

Abstract

Introduction: Simple questionnaires based on so called "neuropathic pain descriptors" are the most frequently used screening tools in the diagnosis of neuropathic pain, especially by non-specialists. However, no validated Czech version of any of the internationally accepted neuropathic pain questionnaires is available. **Aim:** The aim of this study was to develop and validate a Czech version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), a questionnaire that allows the user to characterize subtypes of neuropathic pain, is sensitive to change, and has discriminatory power. **Patients and methods:** The NPSI was translated into the NPSI_{CZ} using the forward-backward translation method and validated in a group of patients suffering from neuropathic pain of peripheral (n = 66) or central origin (n = 30) due to polyneuropathy or multiple sclerosis, and in a group of individuals suffering from nociceptive pain (due to severe osteoarthritis of the knee or hip joint; n = 70). The NPSI_{CZ} was repeated within three hours in 19 individuals to determine test-retest reliability. **Results:** The NPSI_{CZ} showed good diagnostic validity in discriminating between patients with neuropathic and nociceptive pain (p < 0.001) but low ability to discriminate between patients with central and peripheral neuropathic pain (p > 0.05). Repeated administration confirmed acceptable test-retest reliability (intra-class correlation coefficient of 0.86 for the NPSI_{CZ} sum score). Cluster analysis identified six different pain profiles. **Conclusions:** The NPSI_{CZ} is able to discriminate between neuropathic and nociceptive pain, to identify different pain profiles, and has acceptable test-retest reliability. It can, therefore, be recommended as an easy-to-administer questionnaire suitable for the diagnosis of neuropathic pain, including long-term follow up.

Úvod

Neuropatická bolest je součástí klinického obrazu řady onemocnění periferního i centrálního nervového systému. Podle aktuální definice vzniká důsledkem léze nebo nemoci postihující somatosenzitivní nervový systém [1].

Ve vyspělém světě se její prevalence odhaduje na 6–8 % populace [2,3]. Nejčastěji se vyskytuje u diabetické polyneuropatie, po traumatech periferních nervů, toxických (alkoholových, polékových) a ischemických poškozeních periferního nervového systému, při neuroinfekcích (borelióze, herpetických infekcích, HIV), neuralgii trigeminu, míšních lézích, po iktech či při roztroušené skleróze. Neuropatická složka je také významnou součástí bolesti vertebrogenního původu.

Neuropatická bolest je spojována s typickými deskriptory (popisnými charakteristikami), jako např. pálení, bodání, svědění, pocit elektrických výbojů či bolestivého chladu, a často bývá provázána dalšími senzitivními vjemy, jako jsou mravenčení anebo brnění apod. Stanovení přítomnosti těchto deskriptorů je klíčovou součástí diagnostického algoritmu neuropatické bolesti, a to jak v rámci anamnézy, tak i při použití v rámci specializovaných dotazníků zaměřených na diagnostiku neuropatické bolesti. Tyto dotazníky umožňují detailní deskripci bolesti, většinou v kombinaci s hodnocením intenzity celkové bolesti a/nebo jejích jednotlivých charakteristik a v některých případech i se specifikací její anatomické distribuce [4–15]. V klinické praxi je k dispozici velké množství takových dotazníků, jejich validita v diagnostice neuropatické bolesti však není ve všech případech stejná a většina dotazníků není cíleně zaměřena na neu-

ropatickou bolest jako takovou, což snižuje senzitivitu i specifitu příslušného dotazníku v její diagnostice [5]. Výjimku tvoří několik dotazníků, které byly v posledních letech cíleně vyvinuty právě jako skriningové testy za účelem rychlé a objektivní identifikace neuropatické bolesti na podkladě přítomnosti jejích typických deskriptorů (v některých případech v kombinaci s jednoduchým klinickým testováním). Jedná se především o následující dotazníky: „The LANSS Pain Scale: the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs“ [9,10], „Neuropathic Pain Questionnaire“ [11], a jejich zkrácená verze [12], „Neuropathic Pain Symptom Inventory“ [13], „DN 4“ [14], „ID Pain“ [15] či „PainDETECT“ [4]. Tyto dotazníky vykazují vysokou a vzájemně srovnatelnou validitu v diskriminaci neuropatické a nociceptivní bolesti [5] a jsou podle aktuálních doporučení klíčovou součástí diagnostického procesu neuropatické bolesti, zejm. pro nespecialisty [16,17]. Vedle diagnostiky neuropatické bolesti jsou využívány pro analýzu jednotlivých symptomových profilů testovaných pacientů. Dotazníky tak poskytují např. podklad pro stratifikaci pacientů v rámci lékových či intervenčních studií nebo hodnocení cíleného efektu léčby na jednotlivé komponenty neuropatické bolesti. Z longitudinálního hlediska je účelné jejich využití pro monitorace terapeutického efektu preparátů využívaných v léčbě neuropatické bolesti, stejně jako pro potřeby monitorování klinického vývoje v rámci dlouhodobého sledování pacientů. Žádný z těchto dotazníků nebyl nicméně dosud validován v českém jazyce.

Dotazník NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) [13], na jehož validaci je zamě-

řena prezentovaná studie, je jedním z výše jmenovaných specifických diagnostických nástrojů vyvinutých cíleně za účelem diagnostiky neuropatické bolesti a analýzy jednotlivých jejích subtypů. Dotazník obsahuje 12 položek a je zaměřen na popis pacientových bolestí v posledních 24 hod (Příloha 1). Deset otázek je zaměřeno na typické deskriptory neuropatické bolesti a její časté doprovodné symptomy (bolest pálivá (Q1), svíravá (Q2), tlaková (Q3), krátká záchvatovitá bolest charakteru elektrického šoku (Q5) či bodání (Q6), bolest evokovaná vnějším podnětem, tj. dotekem (Q8), tlakem (Q9) anebo chladem (Q10), a přítomnost abnormálních pocitů v distribuci bolesti charakteru mravenčení (Q11) či brnění (Q12)). Intenzita každého z těchto deskriptorů je hodnocena pomocí numerické škály bolesti (Numeric Rating Scale, NRS) (Příloha 1). Celkové NPSI skóre je pak vypočteno jako průměr hodnot NRS z těchto 10 otázek (Příloha 2). Jedna otázka testu (Q4) je zaměřena na počet hodin, po které pacient v posledním dni trpěl samovolnou bolestí, a jeden dotaz (Q7) je cílen na počet krátkých záchvatů bolesti podobných elektrickému šoku či bodání. U obou otázek jsou odpovědi hodnoceny semikvantitativně (Příloha 1) a v originální verzi testu se do celkového NPSI skóre ani do jednotlivých dílčích škál (viz níže) nezapočítávají (Příloha 2). Podle některých novějších prací zaměřených na validaci NPSI dotazníku, resp. jeho jazykových verzí mohou být tyto otázky při výpočtu celkového skóre také zohledněny, případně může být jednotlivým otázkám dotazníku přiřkládána různá váha (s ohledem na jejich poněkud odlišnou validitu v diagnostice neuropatické bolesti). Mohou tak být vypočtena modifiko-

DOTAZNÍK NEUROPATHIC PAIN SYMPTOM INVENTORY – NPSI_{CZ}

Rádi bychom věděli, zda pociťujete **SPONTÁNNÍ BOLEST**, tj. **samovolnou bolest, objevující se bez jakékoli provokace**. Pro každou z následujících otázek vyberte číslo, které nejlépe odpovídá **průměrné intenzitě spontánní bolesti během posledních 24 hod** (pokud se toto časové období zásadně neliší od Vašeho běžného průměru např. v posledním měsíci). Nepociťujete-li žádné takové bolesti, zvolte číslo „0“ (zakroužkujte vždy jen jedno číslo).

Q1. POCIŤUJETE PÁLIVOU BOLEST? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q2. POCIŤUJETE SVÍRAVOU BOLEST? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q3. POCIŤUJETE TLAKOVOU BOLEST? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q4. BĚHEM POSLEDNÍCH 24 HOD jste měl/a SPONTÁNNÍ BOLESTI (vyberte odpověď, která nejlépe vystihuje Váš případ):
/_/ neustále /_/ mezi 8 a 12 hod /_/ mezi 4 a 7 hod /_/ mezi 1 a 3 hod /_/ méně než 1 hod

Rádi bychom věděli, zda míváte **KRÁTKÉ ZÁCHVATOVITÉ BOLESTI**. Pro každou z následujících otázek vyberte číslo, které nejlépe odpovídá **průměrné intenzitě Vašich krátkých záchvatů bolesti v posledních 24 hod** (pokud se toto časové období neliší od Vašeho běžného průměru např. v posledním měsíci). Nepociťujete-li žádné takové bolesti, zvolte číslo „0“ (zakroužkujte vždy jen jedno číslo).

Q5. PŘIPOMÍNÁ VAŠE BOLEST ELEKTRICKÉ ŠOKY? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q6. PŘIPOMÍNÁ VAŠE BOLEST BODÁNÍ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q7. KOLIK TĚCHTO KRÁTKÝCH ZÁCHVATŮ BOLESTI JSTE MĚL/A BĚHEM POSLEDNÍCH 24 HOD? (vyberte odpověď, která nejlépe vystihuje Váš případ)
/_/ více než 20 /_/ mezi 11 a 20 /_/ mezi 6 a 10 /_/ mezi 1 a 5 /_/ žádné záchvaty bolesti

Rádi bychom věděli, jestli pociťujete **BOLEST VYVOLANOU NEBO ZHORŠENOU DOTEKEM, TLAKEM, KONTAKTEM S CHLADEM ČI TEPEM V OBLASTI, KDE TUTO BOLEST POCIŤUJETE**. Pro každou z následujících otázek vyberte číslo, které nejlépe odpovídá **průměrné intenzitě vyvolané bolesti během posledních 24 hod** (pokud se toto období neliší od Vašeho běžného průměru). Nepociťujete-li žádné takové bolesti, zvolte číslo „0“ (zakroužkujte vždy jen jedno číslo).

Q8. Je BOLEST VYVOLÁNA NEBO ZHORŠENA DOTEKEM v oblasti, kde pociťujete bolest? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q9. Je BOLEST VYVOLÁNA NEBO ZHORŠENA TLAKEM v oblasti, kde pociťujete bolest? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Q10. Je bolest VYVOLÁNA NEBO ZHORŠENA KONTAKTEM S NĚČÍM STUDENÝM v oblasti, kde pociťujete bolest? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Rádi bychom věděli, zda máte **ABNORMÁLNÍ POCITY** v oblasti bolesti. Pro každou z následujících otázek vyberte číslo, které nejlépe odpovídá **průměrné intenzitě těchto pocitů během posledních 24 hod** (pokud se neliší od Vašeho běžného průměru). Nemáte-li žádné takové pocity, zvolte číslo „0“ (zakroužkujte vždy jen jedno číslo).

Otázka č. 11 CÍTÍTE MRAVENČENÍ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Otázka č. 12 CÍTÍTE BRNĚNÍ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Příloha 1. Doporučená finální verze dotazníku NSPI_{CZ}.

vaná NPSI skóre (např. NPSI-G skóre [18]). Autoři originální verze dále doporučují výpočet dílčích škál hodnotících specificky intenzitu jednotlivých typů neuropatické bolesti (tj. povrchové a hluboké spontánní bolesti, krátké záchvatové bolesti, bolesti vyvolané či zhoršené vnějším podnětem) a doprovodných abnormálních senzitivních pocitů (Příloha 2).

Cílem prezentované studie bylo vytvoření české jazykové verze dotazníku Neuropathic

Pain Symptom Inventory tak, aby byla akceptovatelná tvůrci původní jazykové verze a co nejsrozumitelnější pro české pacienty, a validace jejího použití v klinické praxi.

Soubor

Do studie byly zařazeny dvě skupiny pacientů:

a) pacienti s periferní či centrální neuropatickou bolestí (jako klinickým projevem polyneuropatie či roztroušené sklerózy), vyšet-

řovaní v příslušném období (viz metodika) na Neurologické klinice LF MU a FN Brno a b) pacienti s nociceptivní bolestí při artróze kyčelního nebo kolenního kloubu, bezprostředně před implantací endoprotézy (TEP), hospitalizovaní či ambulantně vyšetřeni na Ortopedické klinice stejné nemocnice. Vstupním kritériem pro oba soubory byla dobrá spolupráce pacienta, ochota k zařazení do studie a absence kognitivního deficitu. Všichni zařazení je-

Jednotlivé typy bolesti		
Otázky, reflektující danou problematiku:	Výpočet subskóre:	
<i>Pálivá (povrchová) spontánní bolest</i>		
1. otázka 1 =	otázka 1 =	/10
<i>Tlaková (hluboká) spontánní bolest</i>		
2. (otázka 2 + otázka 3) =	(otázka 2 + otázka 3)/2 =	/10
<i>Paroxysmální bolest</i>		
3. (otázka 5 + otázka 6) =	(otázka 5 + otázka 6)/2 =	/10
<i>Vyvolaná bolest</i>		
4. (otázka 8 + 9 + 10) =	(otázka 8 + 9 + 10)/3 =	/10
<i>Parestzie/dysestezie</i>		
5. (otázka 11 + otázka 12) =	(otázka 11 + otázka 12)/2 =	/10
<i>Celková úroveň intenzity bolesti:</i>		
(1. + 2. + 3. + 4. + 5.) =		/100

Příloha 2. Výpočet intenzity bolesti.

dinci byli informováni o účelu vyšetření a podepsali informovaný souhlas. Protokol vyšetření byl schválen etickou komisí FN Brno.

Soubor A – pacienti s neuropatickou bolestí

Do souboru pacientů s neuropatickou bolestí bylo zařazeno 96 jedinců (32 mužů a 64 žen, průměrný věk $56,4 \pm 14,7$ let) (tab. 1a, b). Diagnóza neuropatické bolesti byla u nich expertně stanovena na základě podrobného rozboru anamnestických dat. Léze nebo dysfunkce somatosenzitivního nervového systému (jejíž přítomnost je dle současných doporučení vyžadována pro stanovení diagnózy neuropatické bolesti) byla potvrzena pomocí klinického a EMG vyšetření u pacientů s periferní neuropatickou bolestí při polyneuropatii (soubor A1, 66 pacientů) a/nebo pomocí klinického vyšetření, somatosenzitivních evokovaných potenciálů a MR vyšetření mozku a/nebo C či Th míchy u pacientů s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze (soubor A2, 33 pacientů). Základní diagnóza (polyneuropatie a/nebo roztroušená skleróza) byla stanovena v souladu s aktuálními diagnostickými kritérii [19,20].

Soubor B – pacienti s nociceptivní bolestí

Skupinu pacientů s nociceptivní bolestí při artróze velkých kloubů tvořilo 70 pacientů (25 mužů a 45 žen, průměrný věk $66,2 \pm 9,9$ let) (tab. 1a,b), z toho u 33 pacientů se jednalo o postižení kyčelního kloubu a u 37 jedinců o artrózu kloubu kolenního. Ve všech pří-

padech se jednalo o pacienty s pokročilým stupněm artritického postižení, tedy se III. nebo IV. stupněm artrózy dle RTG vyšetření příslušného kloubu při hodnocení dle Kellgren a Lawrence [21]. Pacienti byli většinou vyšetřováni bezprostředně před implantací TEP nebo byli k takovému výkonu indikováni. Vylučujícími kritérii pro zařazení do studie byly:

1. známá přítomnost polyneuropatie, onemocnění centrálního nervového systému či bolesti radikulárního původu;
2. anamnestická přítomnost rizikových faktorů periferních neuropatií (zejm. diabetu mellitu, chronického abúzu alkoholu či stavu po aplikaci chemoterapie v anamnéze), a/nebo
3. abnormální nález při klinickém neurologickém vyšetření (korelující s postižením periferních nervů na DKK, radikulopatii L3–S1 bilat. nebo s postižením centrálního nervového systému).

V rámci statistického zpracování byl soubor vyhodnocen jako celek a současně bylo provedeno srovnání výsledků u pacientů s klidovými bolestmi při artróze (soubor B1, 31 pacientů) a pacientů bez klidových bolestí (tedy s bolestmi vázanými pouze na pohyb, resp. zátěž příslušného kloubu, soubor B2, 39 pacientů) (tab. 1b).

Metodika

Validace dotazníku probíhala od října 2012 do února 2014 ve FN Brno.

Všichni zařazení pacienti podstoupili detailní anamnestické a klinické neurologické vyšetření: u pacientů s neuropatickou bolestí

bylo toto vyšetření součástí diagnostického procesu základního onemocnění a neuropatické bolesti jako takové a bylo zaměřeno také na konfirmaci léze somatosenzitivního nervového systému. U pacientů s bolestí nociceptivní bylo vyšetření zaměřeno na potvrzení absence vylučujících kritérií pro zařazení do studie. Následně byl každý pacient vyšetřen pomocí české verze dotazníku NPSI (NPSI_{CZ}).

Česká verze dotazníku NPSI (NPSI_{CZ}) byla vytvořena metodou forward-backward translation. Vyplnění dotazníku pacientem proběhlo ve všech případech v návaznosti na anamnestické a klinické neurologické vyšetření, a to v přítomnosti vyšetřujícího lékaře. V souladu s metodikou použití originální verze NPSI byly jednotlivé položky dotazníku zaměřené na popis intenzity jednotlivých deskriptorů neuropatické bolesti (otázky Q1, Q2, Q3, Q5, Q6, Q8, Q9, Q10, Q11, Q12) hodnoceny pomocí numerické škály bolesti (Numeric Rating Scale; NRS) v rozsahu 0–10. „0“ na této škále znamená absenci bolesti příslušného charakteru a „10“ představuje nejhorší představitelnou intenzitu bolesti daného typu. Celkové základní NPSI_{CZ} skóre bylo vypočteno jako průměr hodnot NRS v těchto 10 otázkách (Příloha 2), tedy stejně jako v originální verzi bez zohlednění otázek Q4 a Q7 zaměřených na dobu trvání a frekvenci symptomů. Vytvořena byla dále modifikovaná verze NPSI_{CZ} skóre (NPSI_{CZ-12} skóre), započítávající i položky Q4 a Q7 NPSI_{CZ} dotazníku (blíže viz Statistická metodologie). Hodnoceny byly i dílčí škály, reflektující specificky intenzitu některých subtypů neuropatické bolesti, tj. povrchové spontánní bolesti (otázka Q1), hluboké spontánní bolesti (průměrná hodnota NRS z otázek Q2 + Q3), krátké záchvatovité bolesti (průměr NRS z otázek Q5 + Q6), bolesti vyvolané či zhoršené vnějším podnětem (průměrné NRS z otázek Q8 + Q9 + Q10) a přítomnost abnormálních senzitivních pocitů (průměrná hodnota NRS v otázkách Q11 + Q12) (Příloha 2). Výsledky byly srovnány mezi skupinami pacientů s neuropatickou a nociceptivní bolestí (soubor A vs soubor B) a dále mezi pacienty s klidovou (spontánní) nociceptivní bolestí (B1) a pacienty s neuropatickou bolestí jako celkem (A). Srovnání bylo provedeno i mezi souborem B1 (pacienti s klidovou nociceptivní bolestí) a jednotlivými podskupinami souboru A, tedy pacienty s neuropatickou bolestí periferní (A1) a centrální (A2). Obě podskupiny souboru A byly srovnány také vzájemně (soubory A1 vs. A2).

Tab. 1a) Hodnoty jednotlivých položek NPSI_{CZ} dotazníku, celkového NPSI_{CZ} skóre (a to základního, vypočteného dle originální verze dotazníku, i nově derivovaného, tzv. NPSI_{CZ-12} skóre) a doporučených dílčích škál u pacientů s nociceptivní a neuropatickou bolestí.

Parametr ¹	Nociceptivní bolest (n = 70)	Neuropatická bolest (n = 96)	p ⁴
věk	66,2 (9,9)	56,4 (14,7)	< 0,001
muži	n = 25 (35,7 %)	n = 32 (33,3 %)	0,869
Q1 spontánní pálivá bolest	1,3 (2,5)	4,2 (3,0)	< 0,001
Q2 spontánní svíravá bolest	1,0 (2,4)	3,8 (3,2)	< 0,001
Q3 spontánní tlaková bolest	1,3 (2,5)	3,6 (2,9)	< 0,001
Q4 počet hodin se spontánní bolestí/24 hod			
< 1	n = 50 (71,4 %)	n = 15 (15,6 %)	< 0,001
1–3	n = 4 (5,7 %)	n = 8 (8,3 %)	
4–7	n = 4 (5,7 %)	n = 12 (12,5 %)	
8–12	n = 4 (5,7 %)	n = 12 (12,5 %)	
trvale	n = 8 (11,4 %)	n = 49 (51,0 %)	
Q4 binární kódování: 1 a více hod se spontánní bolestí/24 hod ²	n = 20 (28,6 %)	n = 81 (84,4 %)	< 0,001
Q5 krátké záchvaty bolesti jako elektrické šoky	0,6 (1,8)	3,4 (3,4)	< 0,001
Q6 krátké záchvaty bodavé bolesti	2,4 (3,2)	4,1 (3,3)	0,001
Q7 počet krátkých záchvatů bolesti/24 hod			
žádné	n = 40 (57,1 %)	n = 22 (22,9 %)	< 0,001
1–5	n = 16 (22,9 %)	n = 31 (32,3 %)	
6–10	n = 9 (12,9 %)	n = 24 (25,0 %)	
11–20	n = 1 (1,4 %)	n = 9 (9,4 %)	
> 20	n = 4 (5,7 %)	n = 10 (10,4 %)	
Q7 binární kódování: 1 a více krátkých záchvatů bolesti/24 hod ²	n = 30 (42,9 %)	n = 74 (77,1 %)	< 0,001
Q8 provokace/zhoršení bolesti dotykem	0,5 (1,4)	2,6 (3,5)	< 0,001
Q9 provokace/zhoršení bolesti tlakem	1,6 (2,3)	2,6 (3,1)	0,021
Q10 provokace/ zhoršení bolesti chladem	0,4 (1,7)	2,2 (3,3)	< 0,001
Q11 mravenčení	0,3 (1,3)	5,8 (2,6)	< 0,001
Q12 brnění	0,1 (0,6)	5,6 (2,4)	< 0,001
dílčí škála I: spontánní pálivá bolest	1,3 (2,5)	4,2 (3,0)	< 0,001
dílčí škála II: spontánní hluboká (tlaková) bolest	1,2 (1,9)	3,7 (2,4)	< 0,001
dílčí škála III: záchvatovitá bolest	1,5 (2,1)	3,7 (2,9)	< 0,001
dílčí škála IV: vyvolaná bolest	0,8 (1,3)	2,5 (2,3)	< 0,001
dílčí škála V: parestezie/dysestezie	0,2 (0,8)	5,7 (2,4)	< 0,001
celková intenzita bolesti (základní NPSI_{CZ} skóre)	9,5 (9,8)	38,0 (16,9)	< 0,001
celková intenzita bolesti (NPSI_{CZ-12} skóre)³	16,7 (16,7)	53,7 (20,9)	< 0,001

¹ Hodnoty jsou uvedeny jako absolutní (relativní) frekvence u kategoriálních poměnných a průměry (standardní odchylky) pro kontinuální proměnné a skóre, ² cut-off hodnota pro binární kódování otázek Q4 a Q7 zvolená na podkladě výsledků ROC analýzy jako nejlepší diskriminační hodnota mezi pacienty s neuropatickou a nociceptivní bolestí, ³ NPSI_{CZ-12} skóre bylo vypočteno jako součet základního NPSI_{CZ} skóre a binárně kódovaných otázek Q4 a Q7 (hodnocených 0 body za negativní odpověď a 10 body za odpověď pozitivní; hodnota 10 byla zvolena tak, aby vyrovnala maximum dosažitelných bodů u ostatních otázek), ⁴ srovnání bylo provedeno exaktním Fisherovým testem u kategoriálních dat a t-testem u dat kontinuálních. Použité zkratky vysvětleny v textu článku.

Sledován byl rovněž čas potřebný k vyplnění dotazníku. Současně byla hodnocena náročnost jeho vyplnění (semikvantitativně

na stupnici 1–5, kde 1 = zcela nenáročný a 5 = velmi náročný), a to jak pacientem, tak i vyšetřujícím lékařem.

U 19 pacientů byl test administrován dvakrát s odstupem tří hod za účelem ověření reprodukovatelnosti vyšetření.

Tab. 1b) Hodnoty jednotlivých položek NPSI_{CZ} dotazníku, celkového NPSI_{CZ} skóre (a to základního, vypočteného dle originální verze dotazníku, i nově derivovaného, tzv. NPSI_{CZ-12} skóre) a doporučených dílčích škál u pacientů s jednotlivými podskupinami souborů pacientů s nociceptivní bolestí (s a bez klidových spontánních bolestí) a bolestí neuropatickou (centrální a periferní).

Parametr ¹	Neuropatická bolest: periferní (n = 66)	Neuropatická bolest: centrální (n = 30)	Nociceptivní bolest: spontánní (klidová) (n = 31)	Nociceptivní bolest: bez klidových obtíží (n = 39)	p ⁴
věk	62,5 (12,7) ^b	43,2 (9,1) ^a	66,6 (8,3) ^b	65,8 (11,1) ^b	< 0,001
muži	n = 30 (45,5 %) ^a	n = 2 (6,7 %) ^b	n = 10 (32,3 %) ^a	n = 15 (38,5 %) ^a	0,001
Q1 spontánní pálivá bolest	4,8 (2,8) ^c	2,8 (3,1) ^b	2,9 (3,2) ^b	0,1 (0,4) ^a	< 0,001
Q2 spontánní svíravá bolest	4,1 (3,2) ^c	3,0 (3,1) ^b	2,3 (3,2) ^b	0,0 (0,0) ^a	< 0,001
Q3 spontánní tlaková bolest	3,5 (2,8) ^b	4,0 (3,1) ^b	3,0 (3,1) ^b	0,0 (0,0) ^a	< 0,001
Q4 počet hodin se spontánní bolestí/24 hod					
< 1	n = 5 (7,6 %) ^a	n = 10 (33,3 %) ^b	n = 11 (35,5 %) ^b	n = 39 (100,0 %) ^c	
1–3	n = 7 (10,6 %)	n = 1 (3,3 %)	n = 4 (12,9 %)	n = 0 (0,0 %)	
4–7	n = 8 (12,1 %)	n = 4 (13,3 %)	n = 4 (12,9 %)	n = 0 (0,0 %)	< 0,001
8–12	n = 7 (10,6 %)	n = 5 (16,7 %)	n = 4 (12,9 %)	n = 0 (0,0 %)	
trvale	n = 39 (59,1 %)	n = 10 (33,3 %)	n = 8 (25,8 %)	n = 0 (0,0 %)	
Q4 binární kódování: 1 a více hodin se spontánní bolestí/24 hod ²	n = 61 (92,4 %) ^a	n = 20 (66,7 %) ^b	n = 20 (64,5 %) ^b	n = 0 (0,0 %) ^c	< 0,001
Q5 krátké záchvaty bolesti jako el. šoky	3,6 (3,4) ^b	3,1 (3,3) ^b	1,2 (2,5) ^a	0,1 (0,5) ^a	< 0,001
Q6 krátké záchvaty bodavé bolesti	4,3 (3,2) ^b	3,5 (3,5) ^b	4,0 (3,3) ^b	1,2 (2,5) ^a	< 0,001
Q7 počet krátkých záchvatů bolesti/24 hod					
žádné	n = 13 (19,7 %) ^a	n = 9 (30,0 %) ^a	n = 9 (29,0 %) ^a	n = 31 (79,5 %) ^b	
1–5	n = 19 (28,8 %)	n = 12 (40,0 %)	n = 11 (35,5 %)	n = 5 (12,8 %)	
6–10	n = 20 (30,3 %)	n = 4 (13,3 %)	n = 6 (19,4 %)	n = 3 (7,7 %)	< 0,001
11–20	n = 7 (10,6 %)	n = 2 (6,7 %)	n = 1 (3,2 %)	n = 0 (0,0 %)	
> 20	n = 7 (10,6 %)	n = 3 (10,0 %)	n = 4 (12,9 %)	n = 0 (0,0 %)	
Q7 binární kódování: 1 a více krátkých záchvatů bolesti/24 hod ²	n = 53 (80,3 %) ^a	n = 21 (70,0 %) ^a	n = 22 (71,0 %) ^a	n = 8 (20,5 %) ^b	< 0,001
Q8 provokace/zhoršení bolesti dotykem	2,7 (3,7) ^c	2,2 (3,2) ^{bc}	0,7 (1,6) ^{ab}	0,3 (1,3) ^a	< 0,001
Q9 provokace/zhoršení bolesti tlakem	2,4 (3,3) ^{ab}	2,9 (2,8) ^b	2,3 (2,4) ^{ab}	1,0 (2,1) ^a	0,030
Q10 provokace/zhoršení bolesti chladem	2,4 (3,4) ^c	1,9 (2,9) ^{bc}	0,6 (1,9) ^{ab}	0,2 (1,4) ^a	< 0,001
Q11 mravenčení	5,6 (2,4) ^b	6,3 (2,9) ^b	0,2 (0,9) ^a	0,5 (1,5) ^a	< 0,001
Q12 brnění	5,4 (2,2) ^b	6,1 (2,8) ^b	0,1 (0,6) ^a	0,1 (0,6) ^a	< 0,001
dílčí škála I: spontánní pálivá bolest	4,8 (2,8) ^c	2,8 (3,1) ^b	2,9 (3,2) ^b	0,1 (0,4) ^a	< 0,001
dílčí škála II: spontánní hluboká (tlaková) bolest	3,8 (2,4) ^b	3,5 (2,4) ^b	2,6 (2,1) ^b	0,0 (0,0) ^a	< 0,001
dílčí škála III: záchvatovitá bolest	3,9 (2,8) ^b	3,3 (3,0) ^b	2,6 (2,5) ^b	0,6 (1,3) ^a	< 0,001
dílčí škála IV: vyvolaná bolest	2,5 (2,5) ^c	2,4 (1,8) ^{bc}	1,2 (1,4) ^{ab}	0,5 (1,1) ^a	< 0,001
dílčí škála V: parestezie/dysestezie	5,5 (2,2) ^b	6,2 (2,7) ^b	0,1 (0,6) ^a	0,3 (0,9) ^a	< 0,001
celková intenzita bolesti (základní NPSI_{CZ} skóre)	39,0 (17,7)^c	35,9 (15,3)^c	17,3 (8,9)^b	3,4 (5,0)^a	< 0,001
celková intenzita bolesti (NPSI_{CZ-12} skóre)³	55,7 (21,3)^c	49,5 (19,8)^c	30,8 (13,9)^b	5,5 (7,8)^a	< 0,001

¹ Hodnoty jsou uvedeny jako absolutní (relativní) frekvence u kategoriálních poměnných a průměry (standardní odchylky) pro kontinuální proměnné a skóre, ² cut-off hodnota pro binární kódování otázek Q4 a Q7 zvolená na podkladě výsledků ROC analýzy jako nejlepší diskriminační hodnota mezi pacienty s neuropatickou a nociceptivní bolestí, ³ NPSI_{CZ-12} skóre bylo vypočteno jako součet základního NPSI_{CZ} skóre a binárně kódovaných otázek Q4 a Q7 (hodnocených 0 body za negativní odpověď a 10 body za odpověď pozitivní; hodnota 10 byla zvolena tak, aby vyrovnala maximum dosažitelných bodů u ostatních otázek, ⁴ srovnání bylo provedeno exaktním Fisherovým testem u kategoriálních dat a ANOVA testem u dat kontinuálních, ^{a-c} odlišná písmena označují (v rámci každého řádku) vzájemně statisticky signifikantně odlišné hodnoty na podkladě výsledků post-hoc testů (exaktní Fisherův test u kategoriálních dat a Tukeyho test pro spojitá data). Použité zkratky vysvětleny v textu článku.

Tab. 2. ROC analýza zaměřená na diskriminaci mezi různými typy bolesti s použitím jednotlivých způsobů výpočtu NPSI_{CZ} skóre.

Srovnávané typy bolesti	Prediktor	AUC (95% CI)	p	Cut-off	Senzitivita	Specifická
nociceptivní vs. neuropatická	základní NPSI _{CZ} skóre	0,935 (0,901; 0,969)	< 0,001	≥ 17,50	0,874	0,843
	NPSI _{CZ-12} skóre	0,912 (0,871; 0,952)	< 0,001	≥ 37,25	0,792	0,871
	NPSI _{CZ-D} skóre (diskriminační)	0,995 (0,990; 1,000)	< 0,001	≥ -0,45	0,937	1,000
spontánní nociceptivní vs. periferní neuropatická	základní NPSI _{CZ} skóre	0,872 (0,804; 0,941)	< 0,001	≥ 33,00	0,631	0,968
	NPSI _{CZ-12} skóre	0,836 (0,758; 0,913)	< 0,001	≥ 44,50	0,727	0,871
	NPSI _{CZ-D} skóre (diskriminační)	0,998 (0,993; 1,000)	< 0,001	≥ -1,13	0,985	1,000
spontánní nociceptivní vs. centrální neuropatická	základní NPSI _{CZ} skóre	0,851 (0,756; 0,945)	< 0,001	≥ 18,00	0,900	0,677
	NPSI _{CZ-12} skóre	0,781 (0,663; 0,898)	< 0,001	≥ 45,00	0,633	0,871
	NPSI _{CZ-D} skóre (diskriminační)	0,997 (0,989; 1,000)	< 0,001	≥ -0,33	0,967	1,000
spontánní nociceptivní vs. neuropatická (perif. + centr.)	základní NPSI _{CZ} skóre	0,865 (0,800; 0,930)	< 0,001	≥ 33,00	0,600	0,968
	NPSI _{CZ-12} skóre	0,818 (0,746; 0,891)	< 0,001	≥ 44,50	0,698	0,871
	NPSI _{CZ-D} skóre (diskriminační)	0,998 (0,994; 1,000)	< 0,001	≥ -1,41	0,979	1,000
neuropatická bolest centrální vs. periferní	základní NPSI _{CZ} skóre	0,540 (0,417; 0,664)	0,530	≥ 31,25	0,662	0,467
	NPSI _{CZ-12} skóre	0,584 (0,463; 0,706)	0,188	≥ 60,50	0,424	0,733
	NPSI _{CZ-D} skóre (diskriminační)	0,801 (0,705; 0,897)	< 0,001	≥ 0,05	0,708	0,800

Použité zkratky vysvětleny v textu článku.

Statistické zpracování

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí software SPSS 22 (IBM Corporation, 2013), Statistica 12 (Statsoft Inc., 2013) a MedCalc verze 14.10.02 (MedCalc Software, 1993–2014). Ke zviditelnění rozdělení primárních hodnot jednotlivých testovaných parametrů byla použita standardní deskriptivní statistika (průměry a směrodatné odchylky pro spojité proměnné a absolutní a relativní četnosti pro data kategoriální). Srovnání hodnocených parametrů mezi jednotlivými skupinami pacientů bylo provedeno pomocí exaktního Fisherova testu pro kategoriální proměnné a pomocí t-testu pro srovnání nezávislých vzorků a ANOVA modelu pro spojité data, s následnými dílčími post-hoc testy (Tukeyho test).

Následně byla provedena diskriminační analýza a na základě koeficientů tohoto modelu byl vážením jednotlivých otázek vytvořen třetí možný způsob výpočtu NPSI skóre (diskriminační skóre – NPSI_{CZ-D} skóre).

ROC (Receiver Operating Characteristic curve) analýza byla použita pro identifikaci cut-off hodnot u otázek Q4 a Q7 NPSI skóre (před jejich začleněním do modifikovaného NPSI_{CZ-12} skóre a před diskriminační analýzou s výpočtem NPSI_{CZ-D} skóre, pro jejichž účel byly tyto položky na základě výsledků

ROC analýzy binárně kódovány) a současně pro zhodnocení diagnostické validity originálního NPSI skóre a jeho modifikovaných verzí (NPSI_{CZ-12} skóre po začlenění binárně kódovaných položek Q4 a Q7 NPSI dotazníku a NPSI_{CZ-D} skóre vytvořeného na podkladě diskriminační analýzy).

Analýza subtypů neuropatické bolesti byla provedena pomocí clusterové (shlukové) analýzy s použitím Euklidovských distancí a Wardových algoritmů.

Intraclass korelační koeficient (Intraclass Correlation Coefficient; ICC) byl využit pro hodnocení opakovatelnosti testu při jeho opakování administrací.

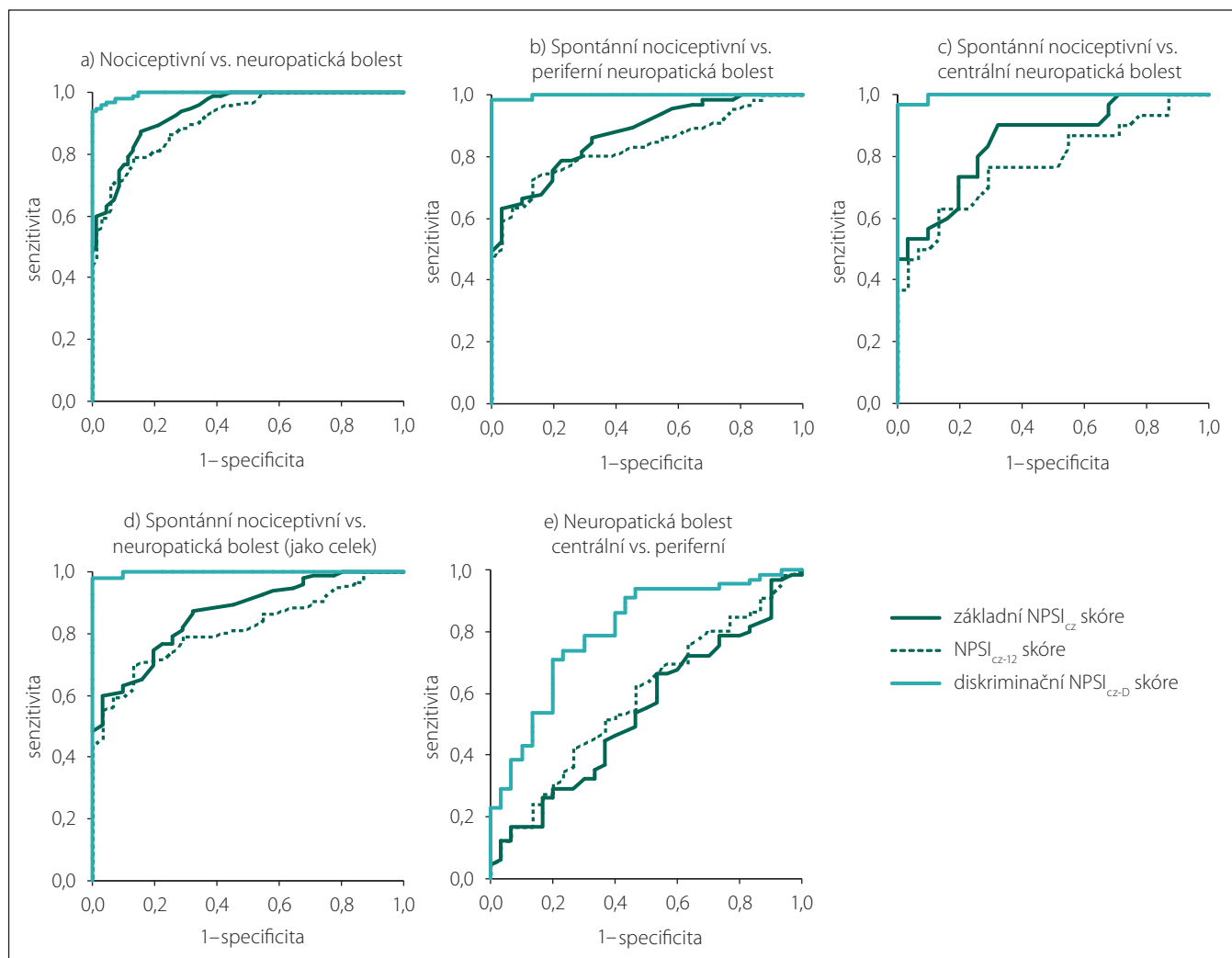
Výsledky

Vyplnění dotazníku NPSI_{CZ} bylo většinou pacientů i vyšetřujícím personálem hodnoceno jako nenáročné či mírně náročné a trvalo v průměru 2,23 ± 0,47 min. Rozdíly těchto parametrů mezi jednotlivými skupinami pacientů nebyly statisticky významné s výjimkou kratšího trvání testu a trendu k nižší subjektivní náročnosti jeho použití u pacientů s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze (data neuvedena). Test byl pro pacienty dobře srozumitelný. Problémem byl pro část zařazených jedinců pouze termín „spontánní“, ke kterému

některým pacientům vyžadovalo doplňující vysvětlení. U některých pacientů bylo problematické také specifické cílení odpovědí na posledních 24 hod, protože se u nich toto období vymykalo jejich dlouhodobému stavu. Oba problémy byly zohledněny při tvorbě finální verze dotazníku (Příloha 1). Doporučené změny reflektující řešení potíží zjištěných během procesu validace jsou v této verzi vyznačeny kurzivou.

Pro část pacientů bylo poněkud obtížné využití NRS škály pro hodnocení intenzity symptomů a jeví tendenci nahradit numerické hodnocení slovním popisem. Tato skutečnost poukázala na nutnost podrobného iniciálního vysvětlení před zahájením vlastního testování včetně zácvičení použití NRS škály.

Hodnoty celkového NPSI_{CZ} skóre (základního i tzv. NPSI_{CZ-12} skóre, modifikovaného začleněním položek Q4 a Q7), hodnocených dílčích škál i NRS v jednotlivých testovaných položkách byly statisticky vysoce významně vyšší ve skupině pacientů s neuropatickou bolestí ve srovnání s pacienty s bolestí nociceptivní (tab. 1a). Nejméně vyjádřený (i když stále statisticky významný) byl rozdíl v otázce Q9 (zhoršení bolesti tlakem). Pacienti s neuropatickou bolestí udávali také delší trvání spontánní bolesti v průběhu dne (Q4) a vyšší



Grafy 1a–e) ROC analýza zaměřená na diskriminaci mezi jednotlivými typy bolesti při použití různých NPSI skóre.

počet krátkých záchvatů bolesti (Q7) ve srovnání s pacienty s bolestí nociceptivní.

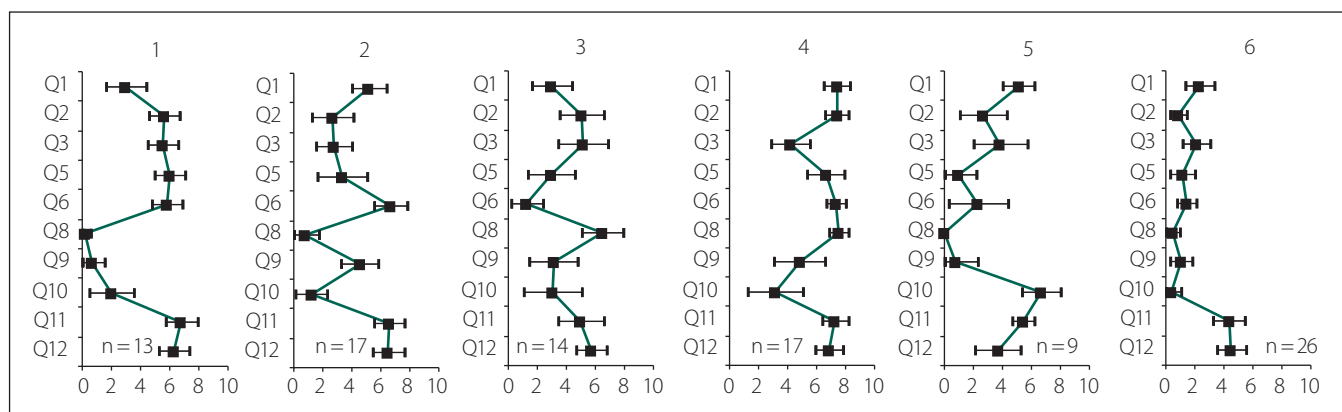
Mezi pacienty s neuropatickou bolestí centrálního a periferního typu se hodnoty celkového NPSI_{CZ} skóre (základního ani NPSI_{CZ-12}) ani dílčích škál statisticky významně nelišily (tab. 1b). V každé z obou podskupin pacientů s neuropatickou bolestí byly tyto hodnoty signifikantně odlišné od pacientů s bolestí nociceptivní, a to zejm. při srovnání s jedinci s nociceptivní bolestí bez klidových obtíží. Méně významné byly rozdíly každé z podskupin jedinců s neuropatickou bolestí oproti pacientům s klidovou (spontánní) nociceptivní bolestí (tab. 1b). Při srovnání jednotlivých položek NPSI_{CZ} skóre mezi oběma skupinami pacientů s neuropatickou bolestí byl prokázán významně častější výskyt spontánní pálivé a svíravé bolesti u pacientů s centrální etiologií a celkově menší počet hodin se spontánní bolestí u těchto pacientů

ve srovnání s pacienty s bolestí periferního typu (tab. 1b).

Pacienti s klidovými bolestmi při artroze kolenního či kyčelního kloubu vykazovali obecně signifikantně vyšší hodnoty celkového NPSI_{CZ} skóre, dílčích škál i jednotlivých hodnocených položek ve srovnání s pacienty, u nichž byla bolest v rámci kloubního postižení vázána pouze na pohyb, resp. zátěž příslušného kloubu (tab. 1b). Hodnoty celkového NPSI_{CZ} skóre (základního i NPSI_{CZ-12}) i jednotlivých dílčích škál byly v obou nociceptivních skupinách signifikantně nižší oproti pacientům s neuropatickou bolestí (tab. 1b).

Provedená diskriminační analýza zaměřená na odlišení neuropatické a nociceptivní bolesti (k dispozici jako Supplementary data v on-line verzi článku) byla využita pro koncept třetího způsobu výpočtu NPSI_{CZ} skóre, tzv. NPSI_{CZ-D} skóre.

Následná ROC analýza prokázala velmi dobrou diagnostickou validitu NPSI_{CZ} skóre v odlišení neuropatické bolesti (i jejích jednotlivých typů) od bolesti nociceptivní (včetně klidové nociceptivní bolesti), a to při použití různých způsobů výpočtu NPSI_{CZ} skóre (grafy 1a–d, tab. 2). Diagnostická validita byla ve všech případech velmi dobrá již pro základní NPSI_{CZ} skóre, obdobná (ale nikoli vyšší) pro NPSI_{CZ-12} skóre a jednoznačně nejvyšší byla u diskriminačního NPSI_{CZ-D} skóre, kde se blížila dokonalosti (grafy 1a–d, tab. 2). Validita testu v odlišení pacientů s neuropatickou bolestí (či jejích jednotlivých podskupin) od jedinců s bolestmi nociceptivními byla obecně vyšší při zohlednění nociceptivní skupiny jako celku (tedy současně pacientů bez spontánních bolestí i s nimi) než v případech, kdy bylo srovnání provedeno pouze vůči pacientům s klidovou nociceptivní bolestí (grafy 1a–d, tab. 2). I v případech



Graf 2. Jednotlivé symptomové profily definované provedenou clusterovou analýzou.

srovnání s pacienty se spontánní nociceptivní bolestí byla však validita testu v diagnostice neuropatické bolesti uspokojivá (grafy 1a–d, tab. 2).

Základní NPSI_{CZ} skóre ani modifikovaná verze NPSI_{CZ-12} neumožňovaly spolehlivé odlišení centrální a periferní neuropatické bolesti. Toto rozlišení bylo možné pouze pomocí diskriminačního NPSI_{CZ-D} skóre (tab. 2, graf 1e). Diagnostická validita testu v diskriminaci centrální a periferní neuropatické bolesti byla však i v tomto případě nižší než spolehlivost testu v odlišení neuropatické bolesti od bolesti nociceptivní (tab. 2).

Clusterová analýza umožnila identifikaci šesti symptomových profilů, lišících se přítomností jednotlivých hodnocených deskriptorů neuropatické bolesti a jejich intenzitou (graf 2). V každé z těchto šesti podskupin byli zastoupeni pacienti s centrální i periferní neuropatickou bolestí.

Opakovaná administrace NPSI dotazníku prokázala uspokojivou opakovatelnost sumárního NPSI_{CZ} skóre i většiny položek testu a dílčích škál, hodnocenou pomocí intraclass korelačních koeficientů (tab. 3).

Diskuze

Provedená studie ověřila snadnou použitelnost dotazníku NPSI_{CZ} v diagnostice neuropatické bolesti, jeho vynikající diskriminační schopnost oproti bolesti nociceptivní a schopnost identifikace jednotlivých symptomových profilů neuropatické bolesti. Zařazení testu do diagnostického algoritmu pacientů s neuropatickou bolestí je vzhledem k nízké časové náročnosti, vysoké diagnostické validitě a uspokojivé opakovatelnosti možné jak pro potřeby rutinního klinického testování, tak pro účely klinických či výzkumných studií včetně longitudinálního sledování pacientů.

Tab. 3. Intraclass korelace pro opakované administrace testu.

Parametr	ICC (Intraclass Correlation Coefficient)
Q1 spontánní pálivá bolest	0,5019
Q2 spontánní svíravá bolest	0,4911
Q3 spontánní tlaková bolest	0,7487
Q4 počet hodin se spontánní bolestí/24 hod	0,7086
Q5 krátké záchvaty bolesti jako el. šoky	0,3889
Q6 krátké záchvaty bodavé bolesti	0,8380
Q7 počet krátkých záchvatů bolesti/24 hod	0,7224
Q8 provokace/zhoršení bolesti dotykem	0,7150
Q9 provokace/zhoršení bolesti tlakem	0,7371
Q10 provokace/zhoršení bolesti chladem	0,7000
Q11 mravenčení	0,9371
Q12 brnění	0,9200
dílčí škála I: spontánní pálivá bolest	0,5019
dílčí škála II: spontánní hluboká (tlaková) bolest	0,7109
dílčí škála III: záchvatovitá bolest	0,7379
dílčí škála IV: vyvolaná bolest	0,7133
dílčí škála V: parestezie/dysestezie	0,9622
celková intenzita bolesti (základní NPSI _{CZ} skóre)	0,8608

Intraclass korelační koeficienty jsou uvedeny pro jednotlivé položky, dílčí škály i sumární NPSI_{CZ} skóre. Použité zkratky vysvětleny v textu článku.

Náročnost testování, potřeba asistence při vyplnění dotazníku

Test byl většinou pacientů i vyšetřujících hodnocen jako nenáročný či málo náročný a jeho vyplnění trvalo pouze několik minut. Nižší časová náročnost testu u pacientů s centrální neuropatickou bolestí je zřejmě podmíněna nižším věkem jedinců v této skupině a také jejich obecně větší zkušeností s vyplňováním dotazníků různého druhu pro

potřeby lékových i jiných studií. I v ostatních skupinách pacientů však bylo trvání testu i jeho subjektivně hodnocená náročnost zcela přijatelné.

Autoři originální verze koncipovali test tak, že jej pacient vyplňuje sám, bez pomoci lékaře. Při procesu validace české verze byl ve většině případů vyplnění dotazníku přítomen lékař, což se ukázalo jako účelné s ohledem na možnost bezprostředního vy-

světlení některých termínů v původně vytvořeném českém překladu originální verze, které nebyly pro část pacientů dobře srozumitelné (viz níže). Přítomnost lékaře (či jiné zacvičené osoby) byla přínosná i pro možnost ověření konzistence odpovědí pacienta s jeho dlouhodobými klinickými obtížemi (rovněž viz níže). Několik pacientů vyžadovalo asistenci vyšetřujícího také za účelem pomoci s využitím NRS škály, které bylo pro některé z nich navzdory úvodnímu vysvětlení principu hodnocení poněkud problematické. Část pacientů jevila tendenci nahradit číselný údaj NRS škály slovním popisem intenzity. Použití dotazníku u nich proto vyžadovalo opakované detailní vysvětlení. Z uvedených skutečností vyplývá, že v případě, kdy pacient vyplňuje dotazník samostatně, je nezbytné detailní úvodní vysvětlení principu testování včetně záznamu využití NRS škály. Optimální je ověřit porozumění pacienta principům testování vyplněním alespoň jedné otázky dotazníku v přítomnosti vyšetřujícího. Účelná je i následná konfirmace výsledků dotazem objektivizujícím soulad uvedeného číselného údaje např. se slovním popisem intenzity daného deskriptoru pacientem pro verifikaci správného použití NRS škály a konzistence odpovědí se skutečnými obtížemi pacienta. Je proto vhodné, aby byl pacientovi během vyšetření k dispozici zaučený asistent (kterým může být zdravotní sestra či dokonce nezdravotnický personál obeznámený s principy testování), na kterého se může pacient obrátit v případě potřeby.

Jazyková stránka tvorby české verze NPSI_{CZ} dotazníku

Česká verze dotazníku byla vytvořena metodou „forward-backward translation“, tedy metodou zpětného překladu, kdy je původní jazyková verze přeložena do češtiny a tato česká verze následně jiným překladatelem převedena do angličtiny. Poté jsou posuzovány rozdíly takto vytvořené verze v původním jazyce s originální verzí dotazníku a hledán konsenzus v neshodujících se termínech. Tento způsob tvorby jazykových mutací dotazníků je obvyklou součástí validačního procesu a je většinou vyžadován autory originálních dotazníků pro uznání nové jazykové verze.

Původní česká jazyková verze vytvořená zmíněnou metodou forward-backward translation obsahuje v úvodním odstavci výraz „spontánní bolest, tj. objevující se bez jakékoli provokace“ (Příloha 1). Pro

řadu pacientů však nebyl výraz „spontánní“ dobře srozumitelný. Autoři práce proto doporučují zpřesnění termínu doplněním výrazu „samovolná“, které bylo použito při ústním vysvětlení v případě dotazu pacienta na slovo „spontánní“ a které bylo pro testované pacienty lépe srozumitelné. Tento zpřesňující termín jsme zařadili i do finální verze českého NPSI_{CZ} dotazníku.

Dotazník je v originální verzi koncipován tak, aby reflektoval obtíže pacienta za posledních 24 hod. V provedené studii se tato okolnost ukázala jako poněkud problematická, a to především u souboru pacientů před implantací TEP. Tito pacienti byli v době vyplňování dotazníku většinou krátkodobě hospitalizováni před plánovaným ortopedickým zákrokem. Hodnocené období posledních 24 hod se vymylo jejich dlouhodobému stavu, protože v důsledku omezení fyzické aktivity při hospitalizaci u nich došlo k poklesu intenzity bolestí vázaných na pohyb či pohybem akcentovaných. Diskrepance s běžnou intenzitou obtíží byla zjištěna v rámci rozhovoru s vyšetřujícím lékařem, který mj. cíleně ověřoval konzistenci odpovědí s dlouhodobým stavem pacienta. Z tohoto důvodu byla v rámci validačního procesu do textu původní české jazykové verze dotazníku za údaj o zohlednění obtíží za posledních 24 hod dodatečně doplněna věta: „pokud se toto časové období zásadně neliší od vašeho běžného průměru např. v posledním měsíci“. Tato věta podle zkušeností autorů zvýší pravděpodobnost souladu odpovědí pacienta s jeho dlouhodobými potížemi v případě, že pacient vyplňuje dotazník sám, bez asistence vyšetřujícího lékaře či jiného zaučeného zdravotního personálu.

Diagnostická validita dotazníku

Dotazník NPSI je v originální verzi zaměřen na diagnostiku neuropatické bolesti, resp. její odlišení od bolesti nociceptivní [13]. Většina položek dotazníku je tedy zaměřena na tzv. deskriptory charakteristické pro neuropatickou bolest. Podle očekávání byly proto hodnoty celkového NPSI_{CZ} skóre, dílčích škál i NRS skóre v jednotlivých položkách dotazníku signifikantně vyšší ve skupině pacientů s neuropatickou bolestí oproti jedincům s bolestí nociceptivní.

Nejméně výrazné rozdíly mezi pacienty s nociceptivní a neuropatickou bolestí byly prokázány v otázce Q9 (Zhoršení bolesti tlakem). Tento příznak byl často přítomen u pacientů s bolestí neuropatického i nociceptivního původu, což není překva-

pivé, protože tlak je známý provokační faktor bolesti při artritickém poškození kloubů stejně jako u pacientů s bolestí neuropatického typu.

Diagnostická validita testu je kromě jiných faktorů významně ovlivněna výběrem srovnávaných vzorků pacientů. U jedinců s neuropatickou bolestí jsou kritéria pro zařazení do studií poměrně jednoznačná. V publikovaných studiích jde prakticky bezvýhradně o jedince s bolestí odpovídající současné definici [1], a to s intenzitou odpovídající NRS ≥ 4 , resp. 3 [2,4,13,18]. U souboru pacientů s bolestí nociceptivní je však definice souboru významně ovlivněna skutečností, že klidová bolest není uniformně přítomným symptomem artrózy velkých kloubů DKK, a to ani v pokročilých stádiích kloubních změn [22]. V úvodní fázi validačního procesu byli do skupiny pacientů s nociceptivní bolestí zařazováni konsekutivně téměř všichni pacienti přicházející na Ortopedickou kliniku FN Brno k implantaci TEP. V tomto souboru bylo proto zařazeno velké množství jedinců, u nichž byla bolest vázána výhradně na pohyb či zátěž příslušného kloubu, a tedy bez bolestí klidových, což vedlo k velmi vysoké diskriminační schopnosti NPSI_{CZ}. V klinické praxi je však problém spíše odlišení neuropatické bolesti od spontánní klidové nociceptivní bolesti. Proto byl soubor pacientů s nociceptivní bolestí v dalším období rozšířen zejména o pacienty s klidovými bolestmi při artróze velkých kloubů a následně statistické zpracování bylo zaměřeno mj. na zhodnocení diagnostické validity dotazníku v odlišení neuropatické bolesti izolované od pacientů s klidovými bolestmi nociceptivními a bez nich. Výsledky statistické analýzy prokázaly, že diskriminace pacientů s neuropatickou bolestí od pacientů s klidovou nociceptivní bolestí je poněkud nižší než při zohlednění nociceptivních pacientů bez klidových bolestí, stále ale velmi uspokojivá.

Nastavení vstupních kritérií je také pravděpodobným důvodem poněkud vyšší diagnostické validity základního NPSI_{CZ} skóre v naší studii oproti obdobné validační studii německé verze dotazníku [18]. V této studii nebylo základní NPSI skóre schopno diskriminovat spolehlivě pacienty s neuropatickou bolestí od pacientů s bolestí neneuropatickou. Tuto schopnost vykazala až modifikovaná verze, tzv. NPSI-G (German) skóre vytvořená na základě diskriminační analýzy, podobně jako NPSI_{CZ-D} skóre v naší studii. Skupina pacientů s neneuropatickou bolestí

však byla tvořena jednak pacienty s osteoartrózou (bez bližší specifikace stupně pokročilosti postižení či případného výskytu klidových bolestí) a dále pacienty s bolestí hlavy (kteří v naší studii nefigurovali).

Diagnostická validita NPSI_{CZ} skóre byla v prezentované studii, stejně jako např. v práci Sommera et al [18], hodnocena pomocí ROC křivky. ROC křivka je statistický parametr kombinující senzitivitu a specifitu testu pro jednotlivé hodnoty (cut-offs), které může test nabývat. Čím vyšší je pro daný test plocha pod křivkou (tzv. Area Under Curve; AUC), tím vyšší je jeho diagnostická validita. Z křivky lze odečíst senzitivitu a specifitu pro každou hodnotu cut-off testu, a stanovit tak hodnotu s optimální kombinací obou parametrů jako limitní pro dané vyšetření. Ze statistického hlediska jde o optimální statistický test umožňující hodnocení diagnostické validity vyšetření. Výsledky prezentované studie (stejně jako validace německé verze NPSI) proto lépe reflektují problematiku diagnostické validity testu než originální verze testu [13], v níž je validita hodnocena bez použití ROC analýz.

V prezentované studii byla diagnostická validita NPSI_{CZ} dotazníku hodnocena jednak pro základní NPSI_{CZ} skóre (vypočítané podle doporučení autorů originální verze dotazníku [13]), jednak pro dvě modifikované skóre: NPSI_{CZ-12} (zohledňující i položky Q4 a Q7) a NPSI_{CZ-D} (vytvořené na základě diskriminační analýzy). Diagnostická validita NPSI_{CZ-12} skóre byla obdobná jako validita základní NPSI_{CZ} verze, NPSI_{CZ-D} skóre však při ROC analýze vykázalo signifikantně lepší validitu a představuje ze statistického hlediska funkci s maximální prediktivní silou. Pro potřeby exaktního odlišení pacientů s neuropatickou a nociceptivní bolestí je tak použití modifikovaných verzí (a to především skóre NPSI_{CZ-D}) vhodnější nástroj než základní NPSI_{CZ} skóre.

Dotazník NPSI není primárně zaměřen na odlišení centrální a periferní neuropatické bolesti. Oba typy neuropatické bolesti vykazují řadu podobných charakteristik a deskriptory používané v jejich popisu jsou obdobné [1,4,5]. V souladu s touto skutečností nebyly prokázány významné rozdíly základního NPSI mezi pacienty s centrální a periferní neuropatickou bolestí a rozdíly jednotlivých dílčích položek NPSI skóre mezi těmito skupinami byly jen ojedinělé. Obě skupiny bylo možno částečně diskriminovat pomocí NPSI_{CZ-D} skóre, ale s obecně nižší validitou oproti odlišení neuropatické bolesti od

bolesti nociceptivní. Dotazník tedy obecně není spolehlivě využitelný pro odlišení centrální a periferní neuropatické bolesti.

Analýza subtypů neuropatické bolesti

Provedená clusterová analýza umožnila v prezentované studii identifikovat šest odlišných symptomových profilů. Zmíněné profily jsou podobné jako ve srovnatelné studii zaměřené na validaci německé jazykové verze stejného dotazníku [18]. Zastoupení pacientů s centrální i periferní neuropatickou bolestí v každé z takto definovaných podskupin pacientů poukazuje na skutečnost, že patologický proces zodpovědný za rozvoj neuropatické bolesti není klíčovým faktorem v rozvoji příslušného symptomového profilu. Definované profily však mohou být podkladem např. pro odlišnou odpovědnost pacientů na terapii neuropatické bolesti či rozdílný přirozený vývoj onemocnění u jedinců s odlišným symptomovým profilem. Tuto hypotézu bude nutno potvrdit následnými studiemi.

Opakovatelnost vyšetření

Provedená intraclass korelační analýza na základě opakovaných administrací dotazníku prokázala uspokojivou opakovatelnost testu, a to zejm. při hodnocení sumárního skóre (ICC = 0,86). Srovnatelná opakovatelnost byla prokázána i pro originální francouzskou (ICC = 0,94) [13] a recentně validovanou německou jazykovou verzi NPSI dotazníku (ICC = 0,89) [18]. Opakovatelnost některých položek testu byla v naší studii horší než v případě německé a francouzské verze, což je nejspíše podmíněno omezeným rozsahem testovaného vzorku v našem souboru, kde byla opakovatelnost hodnocena jen u 19 pacientů. Důsledkem hodnocení opakovatelnosti v menším souboru pacientů může být větší vliv eventuálních odlehklých hodnot na výsledný ICC u některých dílčích položek naší studie.

Uspokojivá opakovatelnost celkového NPSI skóre prokázaná ve všech provedených studiích včetně naší opravňuje použití dotazníku pro longitudinální sledování pacientů a hodnocení změn klinických symptomů, a to jak v souvislosti s přirozeným průběhem onemocnění a vývojem základního patologického procesu vedoucího k rozvoji neuropatické bolesti, tak při sledování vlivu terapeutických intervencí zaměřených na ovlivnění neuropatické bolesti a souvisejících symptomů.

Závěr

Prezentovaná studie prokázala vysokou diagnostickou validitu nově vytvořené české jazykové verze dotazníku NPSI (NPSI_{CZ}) v diskriminaci neuropatické a nociceptivní bolesti a analýze symptomových profilů umožňující hodnocení jednotlivých subtypů neuropatické bolesti. Prokázána byla i nízká časová náročnost, uspokojivá opakovatelnost a snadná použitelnost testu. Dotazník lze využít v podmínkách ambulantní neurologické praxe i pro potřeby klinických či vědeckých studií. Administraci dotazníku musí předcházet detailní vysvětlení způsobu testování a principu použití NRS škály, následně mohou pacienti vyplnit dotazník samostatně, ale je vhodné, aby byl v dosahu zaskolený personál, který může odpovědět na případné dotazy. Během procesu validace bylo zjištěno několik drobných problémů s původně vytvořenou českou jazykovou verzí. Ty byly zohledněny při tvorbě finální verze dotazníku vhodné pro účely použití v českém jazykovém prostředí. Provedená studie prokázala velmi uspokojivou diagnostickou validitu dotazníku v odlišení neuropatické a nociceptivní bolesti. Tato validita je dostačující již při základním způsobu výpočtu NPSI_{CZ} skóre (dle doporučení autorů originální verze) a dále stoupá použitím jeho modifikovaných verzí (zejména NPSI_{CZ-D} skóre). Test v základní verzi naopak není schopen spolehlivě odlišit pacienty s centrální a periferní neuropatickou bolestí. Vedle detekce neuropatické bolesti umožňuje dotazník také analýzu jednotlivých symptomových profilů. Jejich klinická relevance však bude muset být ověřena následnými studiemi.

Literatura

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Ostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Brain* 2008; 70(18): 1630–1635.
2. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136(3): 380–387.
3. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7(4): 281–289.
4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(10): 1911–1920.
5. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127(3): 199–203.
6. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring. *Pain* 1975; 1(3): 277–299.

7. Gracely RH, Dubner R, McGrath P, Heft H. New methods of pain measurement and their application to pain control. *Int Dent J* 1978; 28(1): 52–65.
8. Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osoba D (ed). *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton: CRC Press, Inc: 1991: 293–305.
9. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92(1–2): 147–157.
10. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005; 6(3): 149–158.
11. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003; 19(5): 306–314.
12. Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic pain questionnaire – short form. *Clin J Pain* 2003; 19(5): 315–316.
13. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108(3): 248–257.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114(1–2): 29–36.
15. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8): 1555–1565.
16. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, García-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
17. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1): 14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
18. Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöh J, Lungenhausen M, Maier C. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol* 2011; 11: 104. doi: 10.1186/1471-2377-11-104.
19. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64(2): 199–207.
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
21. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16(4): 494–502.
22. Haverkamp D, Brokelman RB, van Loon CJ, van Kampen A. Timing of arthroplasty, what is the influence of nocturnal pain and pain at rest on the outcome? *Knee Surg Traumatol Arthrosc* 2013; 21(11): 2590–2594. doi: 10.1007/s00167-012-2071-x.

Supplementum naleznete na webových stránkách www.csnn.eu.

Informace o členství

Česká neurologická společnost je součástí České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (www.cls.cz). Členem společnosti se může stát lékař, farmaceut, případně jiný pracovník ve zdravotnictví a příbuzném oboru, který souhlasí s posláním a cíli ČLS JEP a zaváže se přispívat k jejich plnění. Každý může být členem více odborných společností.

Co vám členství v České neurologické společnosti ČSL JEP přinese?

- Pravidelný elektronický zpravodaj s novinkami.
- Zvýhodněné podmínky účasti na akcích pod záštitou neurologické společnosti.
 - Předplatné časopisu „Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie“.
 - Pozvánky na odborné akce.
- Budete součástí týmu odborníků a spolupodílet se na rozhodování České neurologické společnosti.

Jak se stát členem společnosti?

- Vyplňte přihlášku na webových stránkách společnosti www.czech-neuro.cz.
- Každému žadateli bude zaslán, po schválení přihlášky výborem České neurologické společnosti, dopis o potvrzení přijetí.

Změny údajů

Dojde-li ke změně údajů členů společnosti (adresa, telefon, e-mail apod.), zašlete tyto informace na email sekretariat@czech-neuro.cz, změny ve vašich údajích budou předány také ČLS JEP.

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

Cílem práce bylo validovat českou verzi komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity (QST) původně vyvinutého skupinou DFNS. Tento protokol umožňuje detailní hodnocení širokého spektra algických i nealgických senzitivních funkcí a je standardním nástrojem pro fenotypizaci pacientů ve studiích, které hodnotí m.j. neuropatickou bolest. Vzhledem k přesně formulovaným instrukcím bylo nutné provést jejich jazykovou adaptaci a validaci pro české prostředí.

Součástí studie proto bylo nejen vytvoření české verze instrukcí, ale také ověření, zda jsou mezinárodně publikovaná normativní data použitelná i pro českou populaci. Validace proběhla na souborech zdravých dobrovolníků a pacientů s periferní i centrální neuropatickou bolestí. U vybraných jedinců bylo vyšetření opakováno (čtyřikrát v přibližně měsíčních intervalech) za účelem posouzení reprodukovatelnosti.

Výsledky ukázaly, že většina naměřených hodnot u zdravých jedinců odpovídá fyziologickému rozmezí dle dostupných norem (94 % na horních a 95 % na dolních končetinách). Naopak u pacientů s neuropatickou bolestí byla alespoň jedna odchylka přítomna v 90 % případů. Analýza dat dále odhalila dva dominantní senzitivní profily, které odpovídaly zejména bolestivé diabetické neuropatii a centrální bolesti u roztroušené sklerózy.

Hodnocení reliability prokázalo dobrou vnitřní konzistenci i opakovatelnost jednotlivých modalit (Cronbachovo alfa 0,593–0,926). Samotné vyšetření bylo pacienty vnímáno jako relativně nenáročné.

Celkově se česká verze QST protokolu jeví jako vhodný nástroj pro klinickou i výzkumnou praxi. Ve srovnání s dotazníkovými metodami zaměřenými na symptomový profil (např. NPSI) umožňuje přesnější rozlišení mezi periferní a centrální neuropatickou bolestí a současně potvrzuje použitelnost zahraničních normativních dat v české populaci.

Validace české verze komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity

Validation of the Czech Version of the Quantitative Sensory Testing Protocol

Souhrn

Úvod: Komplexní protokol kvantitativního testování senzitivity (QST), zahrnující hodnocení široké škály modalit termické, algické, taktilní a vibrační citivosti, je často využívaným nástrojem pro kvantifikaci senzitivity a hodnocení tzv. senzitivního profilu, zejména u pacientů s neuropatickou bolestí. Protokol obsahuje složité slovní instrukce, které je pro dosažení standardizovaného výstupu nutné přesně následovat, což implikuje nutnost validace jeho jazykových mutací. **Soubor a metodika:** Pomocí české verze standardizovaných slovních instrukcí ke komplexnímu QST protokolu bylo vyšetřeno 75 zdravých dobrovolníků, 68 pacientů s periferní neuropatickou bolestí při diabetické neuropatii a 59 jedinců s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze, a to vždy na HKK i DKK. Pro hodnocení spolehlivosti bylo u 26 jedinců testování provedeno opakovaně (4x) s přibližně 30denními rozestupy mezi jednotlivými vyšetřeními. **Výsledky:** Vyšetření pomocí české verze komplexního QST protokolu bylo pro pacienty nenáročné či málo náročné. V souboru zdravých dobrovolníků spadalo 94 % zjištěných hodnot jednotlivých senzitivních parametrů na HKK a 95 % na DKK do rozsahu fyziologických nálezů podle publikovaných normativních dat. Alespoň jedna abnormalita z hodnocených senzitivních modalit byla zachycena u 90 % pacientů s neuropatickou bolestí. Shluková analýza umožnila identifikaci dvou symptomových profilů, z nichž jeden většinou odpovídal bolestivé diabetické neuropatii a druhý centrální bolesti při roztroušené skleróze. Reliabilita jednotlivých modalit hodnocená pomocí Cronbachova alfa se pohybovala v rozmezí 0,593–0,926. **Závěr:** Česká jazyková verze komplexního QST protokolu prokázala velmi dobrou praktickou použitelnost pro hodnocení širokého spektra senzitivních abnormalit a nízkou subjektivní náročnost vyšetření. Jedná se o spolehlivý test s vysokou vnitřní konzistencí a dobrou opakovatelností všech hodnocených parametrů.

Abstract

Background: Quantitative sensory testing (QST) following the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) is frequently used for the evaluation of sensory profiles in neuropathic pain patients. It covers a broad spectrum of sensory modalities using both nociceptive and non-nociceptive thermal and mechanical stimuli. The protocol requires the use of standardized instructions and thus necessitates validation of each language version. **Material and methods:** The standardized instructions for DFNS-QST protocol were translated using the forward-backward translation method and validated in a group of patients suffering from neuropathic pain of peripheral (n = 68) or central origin (n = 59) due to painful diabetic polyneuropathy or multiple sclerosis, and in a group of healthy volunteers (n = 75). The testing was repeated four times (with one-month interval between examinations) in 26 individuals to determine test-retest reliability. **Results:** In a group of healthy volunteers, 95% of values across all the parameters were within the physiological range based on published normal data. At least one sensory abnormality was found in 90% of neuropathic pain patients. Cluster analysis identified two distinctive pain profiles, the first mostly consisted of patients with painful diabetic neuropathy and the second of patients with pain in multiple sclerosis. Repeated administration confirmed an acceptable test-retest reliability (Cronbach's alpha of 0.59–0.93 for the different sensory modalities). **Conclusion:** The Czech version of DFNS-QST protocol instructions displayed a good practical applicability in evaluating sensory abnormalities in neuropathic pain patients, acceptable reliability and high internal consistency of the findings. The protocol provides results comparable to the original language version and can be recommended as an easy-to-apply and suitable testing method.

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

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

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

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

**I. Šrotová^{1,2}, E. Vlčková^{1,2},
J. Straková¹, S. Kinclová^{1,2},
B. Adamová^{1,2}, L. Dušek³,
J. Jarkovský³, J. Bednařík^{1,2}**

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF a PřF MU, Brno



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

Přijato k recenzi: 11. 5. 2015

Přijato do tisku: 22. 6. 2015

Klíčová slova

neurologické vyšetření – senzitivní práh – algický práh – kvantitativní testování – neuropatická bolest – diabetická neuropatie – roztroušená skleróza

Key words

neurological examination – sensory threshold – pain threshold – quantitative evaluation – neuropathic pain – diabetic neuropathy – multiple sclerosis

Úvod

Detailní vyšetření senzitivity je podle aktuálních doporučení [1–3] jednou z klíčových součástí diagnostického procesu neuropatické bolesti a slouží zejména k vytvoření tzv. senzitivního profilu pacienta s neuropatickou bolestí, který pomáhá odhalit patofyziologické mechanismy jejího vzniku. Kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing; QST) je přitom vhodnější než orientační kvalitativní vyšetření vzhledem k možnosti přesnějšího hodnocení míry postižení dané senzitivní modalit, detekci méně vyjádřených či subklinických změn, lepším možností interindividuálního srovnání i longitudinálního sledování vývoje jednotlivých vyšetřovaných senzitivních modalit [3]. V současnosti je v diagnostice neuropatické bolesti nejčastěji využíván komplexní standardizovaný QST protokol, zavedený německou pracovní skupinou pro výzkum neuropatické bolesti (Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS), The German Research Network on Neuropathic Pain) [4–6]. Protokol zahrnuje vyšetření senzitivních prahů pro termické modality (tepla a chladu včetně schopnosti jejich diskriminace), mechanickou kožní citlivost a vibrační cití, algických prahů pro tepelné modality (tepla a chladu), ostrou (mechanicky vyvolanou) bolest a hlubokou tlakovou bolest. Umožňuje také vyšetření mechanické dynamické alodynie a fenoménu časové sumace v percepci bolestivých podnětů. Reflektuje tedy funkci silných (A-beta) i tenkých nervových vláken (A-delta i C). Aktuálně je téměř bezvýhradně využíván ve studiích zaměřených

na neuropatickou bolest. V nich poskytuje detailní klinickou charakteristiku sledovaných pacientů, definici podskupin pacientů s různými senzitivními profily (a tedy předpokládanou odlišnou patofyziologií rozvoje neuropatické bolesti) a hodnocení terapeutického efektu preparátů využívaných v její léčbě, kde umožňuje mj. izolované sledování vlivu podávaného preparátu na jednotlivé její symptomy (např. hyperalgezie, alodynii apod.).

DFNS protokol obsahuje složité slovní instrukce pro testování jednotlivých hodnocených modalit. Pro dosažení standardizovaného výstupu je nutné tyto instrukce přesně následovat, což implikuje nutnost validace jeho jazykových mutací.

Cílem studie bylo vytvoření české jazykové verze instrukcí ke komplexnímu DFNS QST protokolu a jejich validace.

Soubor

Do studie byly zařazeny dvě skupiny pacientů: (A) pacienti s periferní či centrální neuropatickou bolestí (jako klinickým projevem diabetické polyneuropatie či roztroušené sklerózy) vyšetřovaní na Neurologické klinice LF MU a FN Brno a (B) zdraví dobrovolníci, bez přítomné nociceptivní či neuropatické bolesti či neurologického onemocnění podmiňujícího možnou lézi nebo onemocnění somatosenzitivního nervového systému jako možný příčinný faktor jejího vzniku [7]. Vstupním kritériem pro oba soubory byla dobrá spolupráce pacienta, ochota k zařazení do studie a absence kognitivního deficitu. Všichni zařazení jedinci byli informováni o účelu vyšetření a podepsali

informovaný souhlas. Protokol vyšetření byl schválen etickou komisí FN Brno.

Skupina A

Do souboru pacientů s neuropatickou bolestí bylo zařazeno 127 jedinců s diabetickou polyneuropatií nebo roztroušenou sklerózou (tab. 1). Diagnóza neuropatické bolesti byla u nich expertně stanovena na základě podrobného rozboru anamnestických dat a recentně validované české verze NPSI dotazníku (Neuropathic Pain Symptom Inventory; NPSI_{cz}) [8]. Léze nebo onemocnění somatosenzitivního nervového systému (jejichž přítomnost je dle současných doporučení vyžadována pro stanovení diagnózy neuropatické bolesti [7]) byla potvrzována pomocí klinického a EMG vyšetření u pacientů s periferní neuropatickou bolestí u diabetické polyneuropatie (Painful Diabetic Peripheral Neuropathy; pDPN; soubor A1, 68 pacientů, tab. 1) a/nebo pomocí klinického vyšetření, somatosenzitivních evokovaných potenciálů a MR vyšetření mozku a event. C či Th míchy u pacientů s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze (Pain in Multiple Sclerosis; pMS; soubor A2, 59 pacientů, tab. 1). Základní diagnóza (polyneuropatie a/nebo roztroušená skleróza) byla stanovena v souladu s aktuálními diagnostickými kritérii [9,10].

Skupina B

Skupinu zdravých dobrovolníků tvořilo 75 jedinců (tab. 1). Vylučujícími kritérii pro zařazení do studie byly: 1. přítomnost akutní či chronické bolesti neuropatické či nociceptivní, 2. známá přítomnost polyneuropatie, onemocnění centrálního nervového systému či bolesti radikulárního původu, 3. anamnestická přítomnost rizikových faktorů periferních neuropatií (zejména diabetu mellitu, chronického abúzu alkoholu či stavu po aplikaci chemoterapie v anamnéze), a/nebo 4. abnormální nález při klinickém neurologickém vyšetření (korelující s postižením periferních nervů nebo kořenů na HKK či DKK nebo s postižením centrálního nervového systému).

Metodika

Validace QST protokolu probíhala ve FN Brno od prosince 2013 do listopadu 2014.

Validaci předcházelo získání DFNS certifikátu pro provádění komplexního QST protokolu dvěma členy autorského kolektivu (IŠ + EV) v návaznosti na absolvované školení v prováděných metodách na jednom ze

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ²
pohlaví				
muži	39 (57,4 %)	9 (16,1 %)	25 (33,3 %)	< 0,001
ženy	29 (42,6 %)	47 (83,9 %)	50 (66,7 %)	
věk – spojitě	61 (41; 73)	42 (27; 56)	30 (23; 63)	< 0,001
věk – kategorie				
≤ 45 (n = 99)	7 (10,3 %)	38 (67,9 %)	54 (72,0 %)	< 0,001
> 45 (n = 100)	61 (89,7 %)	18 (32,1 %)	21 (28,0 %)	

¹ Absolutní a relativní četnosti pro data kategoriální; medián doplněný o 5.–95. percentil pro data spojitá.

² Fisherův přesný test pro data kategoriální, Kruskalův-Wallisův test pro data spojitá.

pDPN – bolestivá diabetická polyneuropatie (painful Diabetic Peripheral Neuropathy), pMS – bolest při roztroušené skleróze (pain in Multiple Sclerosis).

dvou školicích pracovišť DFNS skupiny (a to na Ruhr-Universität v Bochumi, Německo) v prosinci 2013.

Česká verze standardizovaných instrukcí pro provádění kompletního vyšetření, které jsou školicími pracovišti administrovány v originální německé a validované anglické verzi, byla vytvořena metodou forward-backward translation.

Před vlastním QST vyšetřením podstoupili všichni zařazení pacienti i zdravé kontroly detailní anamnestické a klinické neurologické vyšetření. U pacientů s neuropatickou bolestí bylo toto vyšetření součástí diagnostického procesu základního onemocnění a neuropatické bolesti jako takové a bylo zaměřeno mj. na potvrzení léze somatosenzitivního nervového systému.

U zdravých kontrol bylo cílem úvodního vyšetření naopak potvrzení absence vylučujících kritérií pro zařazení do studie, zejména vyloučení akutní či chronické bolesti a známek léze nebo onemocnění somatosenzitivního, resp. obecně centrálního či periferního nervového systému.

QST vyšetření probíhalo za standardizovaných podmínek v tiché klidné místnosti s eliminací rušivých vlivů, v polosedu při zajištění maximálního pohodlí pro pacienta, aby nebyla narušena jeho schopnost koncentrace. Během testování bylo sledováno trvání vyšetření jednotlivých parametrů i celého QST protokolu a hodnocena náročnost vyšetření každé z hodnocených senzitivních i algických modalit pro pacienty i vyšetřující, a to semikvantitativně na stupnici 1–5, kde 1 představuje „zcela nenáročný“ a 5 znamená „velmi náročný“.

Testování všech parametrů probíhalo na HKK v oblasti thenaru a následně na DKK na dorzu nohy nad m. extensor digitorum brevis. Výjimkou bylo pouze stanovení vibračních prahů, které byly vyšetřovány na kostních prominencích (processus styloideus radii, malleolus medialis). V úvodu vyšetření každé z hodnocených modalit byl princip testování pacientovi vysvětlen pomocí standardizovaných instrukcí. Průběh vyšetření včetně sekvence jednotlivých modalit byl u všech pacientů jednotný a odpovídal původní německé verzi protokolu. Detailní protokol testování a používané instrukce jsou k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku.

Hodnocení termických a termoalgických modalit bylo provedeno pomocí softwaru Neurosensory analyser – model TSA-II (Medoc TSA 2001; Medoc Ltd., RamatYishai,

Izrael) a termosondy 2,5 × 5 cm. Detailní popis vyšetření včetně hodnocených parametrů byl již opakovaně publikován [11,12]. Termosonda se během vyšetření ohřívala či ochlazovala z neutrální teploty 32 °C. Při vyšetření *senzitivních prahů pro teplo a chlad* (Warm and Cold Detection Threshold; WDT, CDT) bylo úkolem vyšetřovaných jedinců stisknout tlačítko myši v okamžiku začátku vnímané změny teploty termosondy. Využíván byl algoritmus s pěti teplejšími a pěti chladnějšími podněty, aritmetický průměr rozdílů zjištěných hodnot od neutrální teploty (32 °C) představuje termický práh (CDT, WDT). Vedle absolutních hodnot prahů byl určován tzv. *thermal sensory limen* (TSL), tedy rozsah, v němž vyšetřený jedinec vnímá teplotu termosondy jako neutrální (a který odpovídá rozdílu absolutních hodnot prahu pro teplo a chlad, vyjádřenému ve °C). Dalším hodnoceným parametrem v tomto testu byl výskyt tzv. *paradoxního vnímání chladu jako tepla* (Paradoxical Heat Sensation; PHS), odrážejícího poruchu diskriminace teplotních modalit. PHS byl vyjádřen formou počtu takto nesprávně vnímaných chladných podnětů jako teplých či horkých ze tří testovaných. Při měření algických prahů pro horké a chladné podněty (Heat and Cold Pain Threshold; HPT, CPT) vyšetřované subjekty určovaly okamžik, kdy se při dále narůstající/klesající teplotě termosondy k původnímu teplému či studenému vjemu přidala další subjektivně nepříjemná složka (charakteru pálení, bodání, štípání apod.). Aplikovány byly vždy tři podněty příslušné modalit (tepla nebo chladu), aritmetický průměr zjištěných hodnot vyjádřených ve °C představoval práh (HPT nebo CPT).

Mechanická kožní citlivost byla testována pomocí monofilament evokujících při ohybu tlakovou sílu v rozmezí od 0,25 po 512 mN (Optihair, MarstockNerveTest, Německo). Práh (Mechanical Detection Threshold; MDT) byl stanoven jako geometrický průměr z detekovaných nad- a podprahových podnětů. Vyšetření začínalo od nejténčího filamenta a postupovalo k silnějšímu. Pacient byl při každém dotyku vlákna na kůži dotázán, zda podnět cítí, a odpovídal „ano/ne“. Síla nejslabšího již percipovaného filamenta odpovídala první nadprahové hodnotě taktilního prahu (first suprathreshold value), poté vyšetření pokračovalo naopak sestupně slabšími filamenti k prvnímu již nepercipovanému vláknu, které představovalo první podprahovou hodnotu (first infrathreshold value). Od tohoto vlákna pokračovalo testování opět vzestupně směrem k vláknům silnějším. Celý postup byl opakován celkem pětkrát. Z takto stanovených hodnot byl následně vypočítán geometrický průměr (tj. všechny získané pod- a nadprahové hodnoty se vzájemně vynásobily a byla vypočtena desátá odmocnina takového výsledku), který představuje hledaný senzitivní práh (MDT), vyjádřený v mN [3,5,6].

Ostrá, mechanicky vyvolaná bolest byla testována pomocí sady sedmi špendlíků, které vyvolají vpich o tlakové síle 8, 16, 32, 64, 128, 256 a 512 mN na ploše o průměru 0,2 mm (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Německo). Při vyšetření algického prahu (Mechanical Pain Threshold; MPT) byla sada špendlíků zpočátku používána ve vzestupném pořadí, tedy od nejslabšího kalibrovaného špendlíku k silnějšímu s minimálním doporučeným časovým rozstupem mezi jednotlivými podněty v trvání alespoň 2 s. Vyšetřovaná osoba byla při každém podnětu dotázána, zda jej vnímá jako ostrý vjem nebo dotyk. Nejslabší stimulus, který byl již percipován vyšetřovanou osobou jako ostrý vjem (nikoli dotyk), odpovídal prvnímu nadprahovému podnětu (first suprathreshold value).

Po jeho dosažení pokračovalo vyšetření sestupně směrem ke slabším kalibrovaným špendlíkům až k prvnímu podnětu, který již nebyl percipován jako ostrý vjem (ale pouze jako dotyk), a tedy představoval první podprahový podnět (first infrathreshold value). Identický postup byl opakován celkem pětkrát. MPT (vyjádřený v mN) byl vypočten jako geometrický průměr pěti takto získaných nadprahových a pěti podprahových hodnot [3,5,6].

Stejná sada kalibrovaných špendlíků byla využívána pro vyšetření *senzitivity pro mechanicky vyvolanou bolest* (Mechanical Pain Sensitivity; MPS). Při tomto testu byl pacient vyšetřován jednotlivými kalibrovanými špendlíky v pseudonáhodném pořadí podle exaktního protokolu (k dispozici jako Supplementary data v online verzi článku), a to střídavě s podněty využívanými k hodnocení *mechanické dynamické alodynie* (Dynamic Mechanic Allodynia; DMA), tj. vyvolanými kalibrovaným štětcem (působícím dotyk o tlakové síle ~200–400 mN, Somedic, Švédsko), štětíčkou (evokující tlakovou sílu ~100 mN, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Německo) a smotkem vaty (s tlakovou silou ~3 mN). Bolestivost podnětů vnímaných při stimulaci kalibrovaným špendlíkem jako „ostré“ a/nebo podnětů evokovaných nástroji určenými k vyšetření DMA (v případě,

že tyto jako bolestivé vnímá) pacient hodnotil pomocí numerické škály bolesti (Numeric Rating Scale; NRS) o rozsahu 0–100, kde 0 představuje „žádnou bolest“ a 100 znamená „nejhorší pro pacienta představitelnou bolest“. Každý podnět byl během vyšetření použit celkem pětkrát. MPS byla následně vypočítána jako logaritmický průměr odpovědí pacienta na 35 podnětů evokovaných kalibrovanými špendlíky, DMA pak jako logaritmický průměr odpovědí na celkem 15 podnětů vyvolaných kalibrovaným štětcem, štětičkou a smotkem vaty [3,5,6]. Obě hodnoty jsou vyjádřeny v bodech NRS škály.

Posledním testovaným parametrem, využívajícím kalibrované špendlíky, byla časová sumace bolestivých podnětů, hodnocená pomocí tzv. *wind-up ratio* (WUR). Pro vyšetření byl používán kalibrovaný špendlík působící vpich o tlakové síle 256 mN. Srovnávána byla bolestivost (hodnocená pomocí NRS škály) izolovaného vpichu a série 10 opakovaných vpichů s frekvencí jeden vpich za sekundu v okruhu cca 1 cm² při použití stejného špendlíku. Test byl opakován celkem pětkrát, výsledný WUR je poměrem aritmetických průměrů NRS hodnocení série podnětů k aritmetickému průměru NRS hodnocení izolovaného stimulu [5,6]. Tento parametr nemá měrné jednotky (jedná se o poměr dvou hodnot vyjádřených v identických jednotkách).

Senzitivní práh pro vibrační čítí (Vibration Detection Threshold; VDT) byl hodnocen pomocí 128Hz kalibrované ladičky (graduated Rydel-Seiffer Tuning Fork se stupnicí 8/8), přikládané na kostní prominence (proc. styloideus radii, malleolus lateralis). Vyšetření bylo provedeno standardním, v běžné klinické praxi rutinně prováděným způsobem. Detailní popis způsobu testování byl recentně publikován [3]. Vyšetření bylo provedeno vždy třikrát, práh (vyjádřený v jednotkách měřítka na kalibrované ladičce z osmi maximálně dosažitelných) byl stanoven jako aritmetický průměr z těchto tří pokusů.

Vyšetření hluboké tlakové bolesti bylo provedeno pomocí kalibrovaného tlakoměru (Wagner Instruments, Greenwich, USA). Během vyšetření postupně narůstal tlak vyvíjený kontinuálně na vyšetřovanou oblast. Rychlost nárůstu byla po celou dobu vyšetření konstantní, a to 50 kPa/s. Úkolem vyšetřovaného subjektu bylo upozornit na okamžik, kdy se změnil charakter vnímaného podnětu a k původnímu tlakovému vjemu se přidala jiná, subjektivně nepříjemná složka (bolest, pálení apod.). Aktuální hodnota vy-

víjeného tlaku v tomto okamžiku představovala hledaný práh. Vyšetření bylo provedeno celkem třikrát, práh pro hlubokou tlakovou bolest (Pressure Pain Threshold; PPT) vyjádřený v kPa byl vypočítán jako aritmetický průměr z těchto tří pokusů [3,5,6].

Hodnocení spolehlivosti (reliability) vyšetření

Za účelem orientačního zhodnocení spolehlivosti (reliability) stanovení jednotlivých parametrů byl celý protokol u 26 zdravých kontrol (14 mužů a 12 žen ve věkovém rozmezí 19–42 let s mediánem 25 let) vyšetřen opakovaně (a to celkem čtyřikrát). Opakované vyšetření bylo provedeno pouze v jedné lokalizaci, a to na PHK. Odstup mezi jednotlivými vyšetřeními byl u mužů 3–6 týdnů. Vzhledem k možnému vlivu menstruačního cyklu bylo vyšetření reprodukovatelnosti u žen provedeno vždy v téže (ovulační) fázi, tedy mezi 12. a 14. dnem menstruačního cyklu. Interval mezi opakovanými vyšetřeními u žen tudíž odpovídal standardní délce menstruačního cyklu u zařazených pacientek (mezi 24 a 35 dny).

Formát vyjádření dat

Hodnoty prahů ve všech provedených testech byly vypočteny výše popsaným způsobem v souladu s metodikou doporučenou autory originální verze DFNS protokolu. Vedle absolutních hodnot prahů vyjádřených v původních měrných jednotkách (°C, kPa, mN apod.) byly jednotlivé parametry vyjádřeny také formou tzv. Z-skóre, tedy počtu směrodatných odchylek od průměrné hodnoty prahu v příslušné věkové kategorii publikovaného normativního souboru [6].

Statistické zpracování

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí software SPSS 22.0.0.1 (IBM Corporation 2014) a R statistického software, verze 3.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, 2014).

Ke zviditelnění rozložení primárních hodnot jednotlivých testovaných parametrů byla použita standardní deskriptivní statistika: mediány s rozsahem hodnot (definovaným 5.–95. percentilem) a/nebo průměry se směrodatnými odchylkami (SD) pro spojitě proměnné a absolutní a relativní četnosti pro data kategoriální. Srovnání hodnocených parametrů mezi jednotlivými testovanými skupinami pacientů bylo provedeno pomocí exaktního Fisherova testu pro kategoriální proměnné a pomocí Manova-Whitneyho testu (při srovnávání dvou

skupin) a/nebo Kruskalova-Wallisova testu (při současném srovnání více skupin) pro data spojitá. Všechny analýzy byly provedeny s využitím jak základních hodnot všech sledovaných parametrů, tak i hodnot Z-skóre.

Prediktivní síla hodnocených parametrů v odlišení zdravých subjektů a pacientů s diabetickou polyneuropatií byla testována pomocí ROC analýzy a kvantifikována prostřednictvím tzv. plochy pod ROC křivkou (Area Under the Curve; AUC) a její statistické významnosti. Optimální cut-off hodnoty byly identifikovány pomocí Youden J statistiky. Dalšími hodnocenými parametry byly senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota a celková přesnost měření.

Shluková analýza pacientů s diabetickou polyneuropatií a roztroušenou sklerózou byla založena na hodnocení Euklidovských vzdáleností standardizovaných parametrů z horních i dolních končetin a Wardově algoritmu (Ward's clustering algorithm).

Spolehlivost (reliability) testu byla hodnocena pomocí variability hodnot při opakovaných vyšetřeních a pomocí tzv. Cronbachova alfa, kde lze hodnoty od 0,5 výše lze považovat za dobré a hodnoty 0,7 a více odkazují na velmi vysokou spolehlivost testu.

Výsledky

Trvání a náročnost vyšetření

Vyšetření QST protokolu i jednotlivých testovaných parametrů bylo většinou pacientů i vyšetřujících hodnoceno jako nenáročné (1) nebo málo náročné (2) (data neuvedena). Obecně byly pro pacienty i vyšetřující náročnější testy, v nichž byla hodnocena senzitivita pro bolestivé podněty nebo jejich časová sumace anebo určování algický práh (s průměrnou náročností hodnocenou pacienty na úrovni 1,75–2,0), než testy zaměřené na hodnocení prahů senzitivních (průměrná náročnost pro pacienty kolem 1,2–1,5). Souhrnná subjektivní náročnost testování celého QST protokolu byla dle hodnocení pacientů průměrně 1,64 ± 1,23, dle vyšetřujících pak 1,28 ± 0,70. Trvání jednotlivých testů bylo na HKK přibližně 2–3 min (data detailněji neuvedena), na DKK mírně vyšší. Vyšetření celého protokolu včetně úvodních instrukcí trvalo na HKK v průměru 21,85 ± 8,13 min a na DKK 26,13 ± 7,88 min.

Nálezy v souboru zdravých kontrol

V souboru zdravých kontrol odpovídalo na HKK 94 % a na DKK dokonce 95 % zjištěných

Tab. 2a) Měřené charakteristiky pravé horní končetiny – základní hodnoty.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-2,8 (2,0); -2,3 (-7,9; -1,0)	-2,7 (2,3); -1,9 (-9,4; -1,1)	-1,5 (0,7); -1,4 (-2,7; -0,7)	< 0,001	< 0,001	0,316
WDT	4,4 (2,9); 3,5 (1,3; 11,1)	3,0 (2,1); 2,5 (1,1; 7,6)	1,9 (0,9); 1,7 (1,0; 3,2)	< 0,001	< 0,001	0,001
TSL	7,1 (4,6); 5,8 (2,4; 18,5)	5,8 (4,2); 4,4 (2,3; 17,1)	3,4 (1,5); 3,1 (1,8; 5,9)	< 0,001	< 0,001	0,014
CPT	12,8 (7,9); 12 (1,6; 24,9)	14,2 (9,1); 12,8 (0,0; 28,4)	10,5 (8,0); 9,5 (0,0; 26,4)	0,070	0,026	0,535
HPT	46,1 (3,8); 47,6 (38,3; 50,0)	44,0 (6,0); 44,6 (37,4; 50,0)	45,6 (3,8); 46,7 (39,1; 50,0)	0,354	0,210	0,062
PPT	782,8 (512,9); 691,7 (403,3; 1 416,7)	508,7 (171,9); 479,4 (300,7; 866,7)	599,5 (471,4); 550,8 (290,6; 924,7)	< 0,001	0,106	< 0,001
MPT	77,8 (153,2); 21,9 (6,5; 294,1)	74,9 (91,2); 42,3 (7,5; 274,4)	81,9 (91,4); 45,3 (12,1; 362,0)	0,001	0,274	0,053
MPS	7,8 (11,0); 3,0 (0,0; 31,7)	5,7 (8,7); 1,4 (0,1; 24,9)	3,4 (4,4); 2,5 (0,3; 14,4)	0,473	0,234	0,385
WUR	3,5 (3,1); 2,5 (1,3; 10,0)	3,9 (5,9); 2,0 (1,0; 15,3)	3,1 (2,2); 2,3 (0,9; 7,2)	0,971	0,198	0,095
MDT	0,6 (1,5); 0,2 (0,2; 1,4)	1,3 (2,5); 0,5 (0,2; 7,0)	0,6 (0,9); 0,4 (0,2; 1,4)	< 0,001	0,014	< 0,001
VDT	7,4 (1,0); 7,4 (5,0; 8,0)	7,2 (1,3); 7,2 (4,0; 8,0)	7,9 (0,2); 7,9 (7,0; 8,0)	< 0,001	< 0,001	0,552
PHS	0,1 (0,5); 0,0 (0,0; 0,0)	0,2 (0,9); 0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,067	0,019	0,502
DMA	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,2 (1,2); 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,999	0,100	0,118

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95. percentil).² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

Tab. 2b) Měřené charakteristiky pravé dolní končetiny – základní hodnoty.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-13,1 (9,1); -10,3 (-32,0; -3,1)	-8,4 (8,4); -5,0 (-28,4; -1,3)	-3,0 (2,0); -2,4 (-7,7; -1,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
WDT	13,5 (4,1); 14,6 (5,0; 18,0)	9,7 (4,6); 9,1 (3,1; 17,2)	6,4 (3,4); 5,5 (2,1; 13,8)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TSL	26,6 (11,9); 25,5 (8,8; 49,8)	18,1 (12,1); 14,0 (5,0; 43,4)	9,4 (4,9); 8,3 (3,0; 19,5)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CPT	5,4 (7,4); 2,0 (0,0; 22,3)	12,0 (11,4); 9,5 (0,0; 27,6)	11,2 (9,8); 8,6 (0,0; 26,4)	< 0,001	0,870	0,001
HPT	49,1 (1,9); 50,0 (46,2; 50,0)	46,9 (3,7); 48,5 (38,3; 50,0)	46,3 (2,9); 46,7 (40,7; 50,0)	< 0,001	0,050	< 0,001
PPT	801,5 (374,7); 760,0 (303,3; 1603,3)	525,1 (235,4); 466,7 (216,7; 1070,9)	620,4 (209,7); 606,7 (336,3; 986,7)	0,002	0,002	< 0,001
MPT	208,4 (269,3); 64,0 (6,5; 724,1)	75,8 (92,7); 33,1 (5,7; 315,2)	54,4 (53,2); 42,2 (9,8; 194,0)	0,009	0,968	0,016
MPS	4,9 (8,6); 0,8 (0,0; 24,2)	5,1 (8,4); 1,2 (0,1; 20,4)	3,8 (4,9); 2,5 (0,3; 13,4)	0,016	0,155	0,214
WUR	3,8 (4,3); 2,4 (1,0; 12,2)	4,1 (4,5); 2,5 (0,7; 15,0)	3,5 (3,7); 2,2 (1,1; 8,0)	0,910	0,858	0,908
MDT	52,7 (158); 2,1 (0,3; 415,9)	2,1 (3,8); 0,6 (0,3; 14,6)	1,3 (2,3); 0,7 (0,3; 3,2)	< 0,001	0,627	< 0,001
VDT	4,8 (2,9); 4,8 (0,0; 8,0)	6,0 (2,3); 6,0 (0,0; 8,0)	7,7 (0,7); 7,7 (7,0; 8,0)	< 0,001	< 0,001	0,012
PHS	2,3 (2,0); 2,0 (0,0; 5,0)	1,6 (2,2); 0,0 (0,0; 5,0)	0,1 (0,5); 0,0 (0,0; 1,0)	< 0,001	< 0,001	0,026
DMA	0,5 (3,2); 0,0 (0,0; 0,2)	0,5 (2,9); 0,0 (0,0; 0,4)	0,0 (0,3); 0,0 (0,0; 0,0)	0,075	0,041	0,742

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95. percentil).² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

hodnot fyziologickému rozsahu nálezů jednotlivých parametrů podle publikovaných věkově stratifikovaných normativních dat [6].

Při souhrnném hodnocení celého QST protokolu jsme abnormitu alespoň jednoho testovaného parametru prokázali u 43 % zdravých

jedinců kontrolního souboru na HKK a 41 % kontrol na DKK. Dvě a více abnormit pak v souboru zdravých kontrol vykazovalo 17 % jedinců na HKK a 11 % na DKK, zatímco tři a více abnormit bylo zachyceno pouze u 4 % zdravých kontrol v každé z vyšetřených lokalizací.

Nálezy u pacientů s neuropatickou bolestí

Mezi pacienty s neuropatickou bolestí byl výskyt abnormit vysoce signifikantně častější: abnormální nález alespoň jednoho z testovaných parametrů byl zachycen na

Tab. 3a) Měřené charakteristiky pravé horní končetiny – Z-skóre.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-0,8 (1,0); -0,6 (-2,9; 0,7)	-1,0 (1,3); -0,7 (-3,8; 0,5)	-0,2 (0,8); -0,2 (-1,7; 1,1)	0,001	< 0,001	0,517
WDT	-1,0 (1,2); -0,9 (-3,1; 0,9)	-0,7 (1,2); -0,5 (-3,3; 1,0)	0,0 (0,8); 0,1 (-1,1; 1,2)	< 0,001	< 0,001	0,188
TSL	-0,9 (0,9); -0,9 (-2,9; 0,5)	-0,9 (1,0); -0,7 (-3,2; 0,4)	-0,3 (0,6); -0,2 (-1,4; 0,7)	< 0,001	< 0,001	0,621
CPT	0,6 (1,2); 0,7 (-1; 2,6)	0,2 (1,1); 0,0 (-1,4; 1,9)	-0,3 (1,1); -0,3 (-1,8; 1,6)	< 0,001	0,020	0,035
HPT	-0,1 (1,5); -0,6 (-1,8; 3,1)	0,4 (1,8); 0,0 (-1,9; 2,7)	0,2 (1,4); 0,1 (-1,8; 2,3)	0,260	0,597	0,135
PPT	-1,5 (1,8); -1,4 (-4,0; 0,7)	-0,5 (1,0); -0,4 (-2,2; 1,1)	-0,9 (1,8); -1 (-2,8; 0,8)	0,005	0,049	< 0,001
MPT	1,4 (1,7); 1,7 (-1,9; 3,6)	0,7 (1,4); 0,7 (-1,8; 3,0)	0,5 (1,1); 0,5 (-1,5; 2,3)	< 0,001	0,316	0,010
MPS	1,1 (2,4); 1,4 (-3,1; 4,6)	0,8 (2,1); 0,7 (-2,3; 4,2)	1,1 (1,2); 1,3 (-1,2; 3,1)	0,474	0,218	0,385
WUR	0,5 (1,2); 0,1 (-0,9; 2,9)	0,1 (1,6); -0,3 (-1,6; 3,3)	0,2 (1,1); 0,1 (-1,5; 2,0)	0,235	0,243	0,032
MDT	1,3 (1,0); 1,6 (-0,5; 2,2)	0,4 (1,3); 0,7 (-2,1; 1,9)	0,8 (0,8); 0,9 (-0,7; 2,0)	< 0,001	0,346	< 0,001
VDT	-0,5 (2,3); -0,5 (-5,7; 1,2)	-1,7 (3,8); -1,7 (-11,4; 0,6)	0,4 (0,6); 0,4 (-1,2; 0,9)	0,137	< 0,001	< 0,001
PHS	0,1 (0,7); 0,0 (0,0; 0,0)	0,3 (1,4); 0,0 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,067	0,019	0,490
DMA	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	1,3 (6,9); 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,999	0,100	0,118

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95.% percentil).² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

Tab. 3b) Měřené charakteristiky pravé dolní končetiny – Z-skóre.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-1,8 (1,2); -1,8 (-3,5; 0,0)	-1,3 (1,5); -1,2 (-4,0; 0,9)	-0,1 (0,9); 0,0 (-1,5; 1,5)	< 0,001	< 0,001	0,036
WDT	-1,6 (0,8); -1,8 (-2,7; 0,0)	-1,3 (1,1); -1,3 (-2,8; 1,0)	-0,5 (1,1); -0,5 (-2,3; 1,4)	< 0,001	< 0,001	0,145
TSL	-1,7 (1,0); -1,7 (-3,3; -0,1)	-1,4 (1,3); -1,2 (-3,7; 0,8)	-0,4 (1,0); -0,4 (-2,0; 1,4)	< 0,001	< 0,001	0,164
CPT	-0,5 (0,8); -0,9 (-1,1; 1,4)	0,0 (1,2); -0,4 (-1,4; 1,7)	-0,1 (1,1); -0,4 (-1,7; 1,6)	0,081	0,762	0,234
HPT	-1,3 (0,9); -1,5 (-2,0; -0,2)	-0,7 (1,5); -1,3 (-2,0; 2,9)	-0,6 (1,1); -0,7 (-2,1; 1,6)	< 0,001	0,132	0,031
PPT	-1,0 (1,4); -1,3 (-3,2; 1,5)	0,3 (1,3); 0,4 (-2,1; 3,0)	-0,3 (1,0); -0,4 (-1,9; 1,2)	0,001	0,002	< 0,001
MPT	0,0 (2,0); 0,1 (-3,2; 3,1)	0,7 (1,5); 0,8 (-1,8; 2,9)	0,7 (1,0); 0,6 (-1,0; 2,7)	0,032	0,845	0,051
MPS	-0,2 (2,5); 0,2 (-4,0; 3,4)	0,5 (2,0); 0,4 (-2,4; 3,7)	1,0 (1,3); 1,2 (-1,1; 3,2)	0,010	0,115	0,274
WUR	0,2 (1,3); 0,0 (-1,8; 3,2)	0,1 (1,6); 0,0 (-2,4; 3,1)	0,0 (1,1); -0,3 (-1,5; 2,0)	0,462	0,847	0,646
MDT	-0,4 (1,8); 0,0 (-4,3; 1,9)	0,6 (1,1); 0,9 (-2,0; 2,2)	0,7 (0,7); 0,8 (-0,6; 1,6)	< 0,001	0,734	0,001
VDT	-1,9 (2,8); -1,9 (-6,5; 1,0)	-1,6 (2,7); -1,6 (-6,5; 0,9)	0,5 (0,7); 0,5 (-0,7; 1,4)	< 0,001	< 0,001	0,584
PHS	2,6 (3,9); 1,6 (-1,8; 13,2)	1,8 (2,9); -0,2 (-0,3; 6,6)	-0,1 (1,1); -0,2 (-1,8; 0,5)	< 0,001	0,004	0,292
DMA	4,0 (17,2); 0,0 (0,0; 26,9)	3,1 (12,0); 0,0 (0,0; 39,8)	1,3 (11,5); 0,0 (0,0; 0,0)	0,077	0,044	0,786

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95.% percentil).² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

HKK u 86 % pacientů s bolestivou diabetickou polyneuropatií a na DKK u 90 % z nich. Dvě a více abnormit pak vykazovalo na HKK 64 % těchto pacientů a na DKK dokonce 70 %. Tři a více abnormit bylo na DKK prokázáno u 52 % pacientů s diabetickou neuropatií.

ti. V souboru pacientů s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze byly výsledky velmi podobné (data neuvedena).

Na skupinové úrovni se hodnoty většiny sledovaných parametrů významně lišily mezi zdravými kontrolami a oběma skupinami

pacientů s neuropatickou bolestí (centrální i periferní), a to zejména na dolních končetinách a v lehce menším rozsahu i na končetinách horních. Tyto rozdíly byly patrné jak při srovnání absolutních hodnot jednotlivých senzitivních i algických prahů (tab. 2a,b), tak

Tab. 4. Predikční schopnost charakteristik pravé dolní končetiny – Z-skóre pro odlišení kontrol a bolestivé diabetické polyneuropatie.

Charakteristika ¹	Cut-off	Falešně negativní	Falešně pozitivní	Specifická	Senzitivita	PPV	NPV	Celková přesnost	AUC (95% CI) ¹	p ¹
CDT	-0,913	0,098	0,105	0,800	0,794	0,783	0,811	0,797	0,872 (0,814; 0,930)	< 0,001
WDT	0,145	0,105	0,105	0,800	0,779	0,779	0,800	0,790	0,813 (0,741; 0,885)	< 0,001
TSL	-0,277	0,140	0,098	0,813	0,706	0,774	0,753	0,762	0,828 (0,761; 0,894)	< 0,001
CPT	-1,303	0,154	0,217	0,587	0,676	0,597	0,667	0,629	0,585 (0,487; 0,682)	0,081
HPT	-0,585	0,105	0,154	0,707	0,779	0,707	0,779	0,741	0,721 (0,634; 0,809)	< 0,001
PPT	-0,462	0,217	0,070	0,867	0,544	0,787	0,677	0,713	0,665 (0,572; 0,758)	0,001
MPT	-0,335	0,266	0,063	0,880	0,441	0,769	0,635	0,671	0,604 (0,505; 0,703)	0,032
MPS	-1,225	0,322	0,007	0,987	0,324	0,957	0,617	0,671	0,625 (0,530; 0,721)	0,01
WUR	5,136	0,140	0,301	0,427	0,706	0,527	0,615	0,559	0,536 (0,440; 0,631)	0,462
MDT	-1,179	0,266	0,035	0,933	0,441	0,857	0,648	0,699	0,684 (0,593; 0,776)	< 0,001
VDT	-0,286	0,140	0,049	0,907	0,706	0,873	0,773	0,811	0,792 (0,709; 0,875)	< 0,001
PHS	-1,562	0,140	0,035	0,933	0,706	0,906	0,778	0,825	0,739 (0,646; 0,832)	< 0,001
DMA	-1,211	0,441	0,007	0,987	0,074	0,833	0,540	0,552	0,530 (0,435; 0,625)	0,539

¹ ROC analýza.

Použité zkratky – viz přehled v textu.

při srovnání hodnot Z-skóre, derivovaných na základě publikovaných, věkově stratifikovaných normativních dat (tab. 3a,b) [6].

Rozdíly hodnot většiny testovaných parametrů mezi pacienty s periferní neuropatickou bolestí při diabetické neuropatii a centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze byly patrné zejména při srovnání základních hodnot (a tedy byly z větší části relevantní odlišné věkové distribuci obou skupin) (tab. 2a,b), zatímco při srovnání Z-skóre nebyly výsledky většiny testovaných parametrů signifikantně odlišné (tab. 3a,b).

V souladu s uvedenými nálezy prokázala následná ROC analýza vynikající predikční schopnost většiny hodnocených senzitivních parametrů v odlišení pacientů s bolestivou diabetickou polyneuropatií a zdravých kontrol, a to zejména na DKK (tab. 4 a 4e, která je k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku) a pro menší počet parametrů i na HKK (tab. 5 a 5e, která je k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku). Výsledky ROC analýzy byly obdobné jak pro základní hodnoty sledovaných senzitivních parametrů, tak v případě vyjádření výsledků formou Z-skóre.

Nejnižší prediktivní schopnost v diagnostice bolestivé diabetické polyneuropatie a současně nejméně významné rozdíly hodnot mezi pacienty s diabetickou neuropatií a zdravými kontrolami vykazovaly

dynamická mechanická alodynne a časová sumace bolestivých podnětů, vyjádřená formou wind-up ratio. Tyto parametry nedokázaly odlišit pacienty s diabetickou neuropatií od zdravých kontrol na horních ani dolních končetinách.

Nejvýznamnější rozdíly a současně nejlepší prediktivní schopnost v diagnostice bolestivé diabetické neuropatie naopak vykazovaly senzitivní prahy pro termické a mechanické podněty a dále algické prahy pro ostrou mechanickou bolest a hlubokou tlakovou bolest, a to na horních i dolních končetinách. Pouze na dolních končetinách byly prokázány i vysoce významné rozdíly vibračních prahů a výskytu paradoxního vnímání chladných podnětů jako teplých (které bylo na horních končetinách zcela výjimečné).

Analýza symptomových profilů

Hierarchická aglomerativní shluková analýza umožnila vytvoření dendrogramu pacientů na základě jejich vzdálenosti ve vícerozměrném prostoru vycházející z 13 hodnocených senzitivních parametrů na horních i dolních končetinách. Čím kratší byl odstup mezi pacienty na tomto dendrogramu, tím si byli pacienti fenotypicky podobnější (graf 1e, k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku). Následná analýza jasně identifikovala dva odlišné cluster odpovídající různým senzitivním profilům (graf 1a,b),

z nichž první zahrnoval většinově pacienty s bolestivou diabetickou polyneuropatií (cluster 1) a druhý nemocné s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze (cluster 2). Tyto výsledky svědčí pro významnou a spolehlivě identifikovatelnou možnost odlišení těchto dvou klinických jednotek s předpokládaným odlišným patofyziologickým mechanismem rozvoje neuropatické bolesti s použitím setu hodnocených senzitivních parametrů.

Reliabilita testování

Variabilita výsledků čtyř opakovaných měření dosahovala u všech vyšetřených QST modalit nízkých hodnot v rozmezí 6,0–17,4 % (tab. 6). Reliabilita jednotlivých modalit hodnocená pomocí Cronbachova alfa se pohybovala v rozmezí 0,593–0,926 (tab. 6).

Diskuze

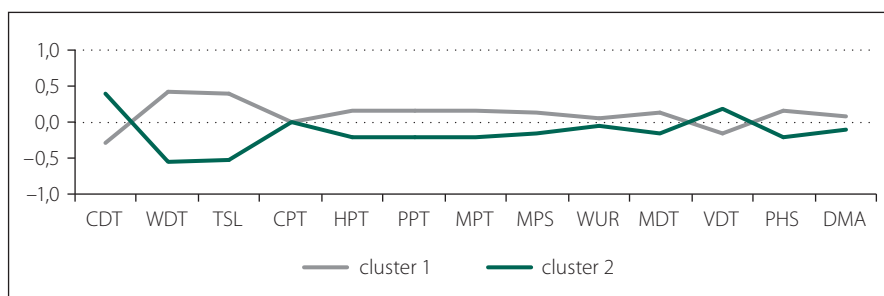
Prezentovaná studie prokázala velmi dobrou praktickou použitelnost české jazykové verze komplexního QST protokolu, uspokojivou reliabilitu testování a jeho přínos a využitelnost u pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie. Protokol poskytuje komplexní, kvantifikované informace o většině běžně hodnocených senzitivních a algických modalit a reflektuje funkci tenkých i silných nervových vláken. Jeho zařazení do diagnostického algoritmu přispívá k prohloubení a rozšíření

Tab. 5. Predikční schopnost charakteristik pravé horní končetiny – Z-skóre pro odlišení kontrol a bolestivé diabetické polyneuropatie.

Charakteristika ¹	Cut-off	Falešně negativní	Falešně pozitivní	Specifická	Senzitivita	PPV	NPV	Celková přesnost	AUC (95% CI) ¹	p ¹
CDT	0,154	0,063	0,322	0,387	0,868	0,562	0,763	0,615	0,657 (0,567; 0,746)	0,001
WDT	1,250	0,210	0,084	0,840	0,559	0,760	0,677	0,706	0,752 (0,672; 0,831)	< 0,001
TSL	1,362	0,224	0,077	0,853	0,529	0,766	0,667	0,699	0,721 (0,637; 0,805)	< 0,001
CPT	-0,756	0,203	0,119	0,773	0,574	0,696	0,667	0,678	0,711 (0,628; 0,795)	< 0,001
HPT	0,386	0,210	0,210	0,600	0,559	0,559	0,600	0,580	0,555 (0,460; 0,65)	0,260
PPT	-0,381	0,119	0,266	0,493	0,750	0,573	0,685	0,615	0,636 (0,544; 0,727)	0,005
MPT	1,205	0,161	0,133	0,747	0,662	0,703	0,709	0,706	0,681 (0,589; 0,773)	< 0,001
MPS	-0,821	0,280	0,077	0,853	0,412	0,718	0,615	0,643	0,535 (0,433; 0,636)	0,474
WUR	-1,000	0,133	0,301	0,427	0,721	0,533	0,627	0,566	0,558 (0,463; 0,652)	0,235
MDT	-0,447	0,147	0,105	0,800	0,691	0,758	0,741	0,748	0,752 (0,668; 0,837)	< 0,001
VDT	0,718	0,252	0,063	0,880	0,471	0,780	0,647	0,685	0,572 (0,467; 0,677)	0,139
PHS	1,962	0,455	0,000	1,000	0,044	1,000	0,536	0,545	0,522 (0,427; 0,617)	0,649
DMA	-0,858	0,000	0,524	0,000	1,000	0,476	0,000	0,476	0,500 (0,405; 0,595)	0,999

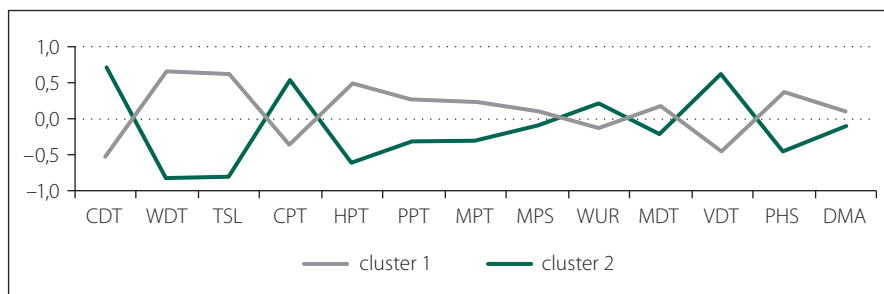
¹ ROC analýza.

Použité zkratky – viz přehled v textu.



Graf 1a. Průměrné standardizované hodnoty 13 hodnocených senzitivních parametrů na HKK v jednotlivých clusterech.

Vysvětlivky v seznamu zkratk.



Graf 1b. Průměrné standardizované hodnoty 13 hodnocených senzitivních parametrů na DKK v jednotlivých clusterech.

Vysvětlivky v seznamu zkratk.

klinických informací o testovaném pacientovi a na skupinové úrovni má potenciál přispět k odhalení patofyziologických mechanismů vzniku bolesti. Tato validační studie byla proto navržena s cílem vytvořit českou jazy-

kovou verzi tohoto v současnosti široce využívaného protokolu, protože nálezy jednotlivých testovaných parametrů jsou významně závislé na instrukcích k jednotlivým testům poskytovaných pacientům.

Z běžně vyšetřovaných senzitivních modalit [3] nereflektuje komplexní QST protokol pouze polohocit a pohybovit (statestézii a kinestézii, které však odrážejí postižení stejného typu vláken a senzitivních drah jako jiný z hodnocených parametrů, tj. vibrační cití, a jejichž kvantitativní testování je velmi složité [3]) a dále stereognozii (jejíž izolovaná abnormalita, bez změny jiných parametrů senzitivního testování nepatří do klinického obrazu pacientů s neuropatickou bolestí centrální ani periferní etiologie).

Jednotlivé soubory pacientů a zdravých dobrovolníků zařazených do naší studie neměly vzájemně odpovídající věkovou distribuci ani identické rozložení pohlaví. Tento fakt je podmíněn odlišnou věkovou distribucí pacientů s neuropatickou bolestí při sledovaných diagnózách a odlišným výskytem bolesti u mužů a žen v těchto skupinách nemocných. Zatímco výskyt bolestivé diabetické neuropatie signifikantně vzrůstá s věkem i trváním diabetu mellitu, a jedná se tedy spíše o onemocnění starších jedinců [17], u pacientů s roztroušenou sklerózou se neuropatická bolest vyskytuje nejčastěji během prvních 20 let vývoje onemocnění a postihuje tudíž častěji mladší dospělá, a to zejména ženy [18]. Nehomogenní věková distribuce souborů a nestejně zastoupení pohlaví představují určitý problém při srovnávání absolutních hodnot jednotlivých prahů, a to vzhledem k fyziologic-

kým rozdílům citlivosti mezi muži a ženami a věkově podmíněnému poklesu percepce většiny senzitivních modalit [3,5,6]. V prezentované studii jsou však jednotlivé parametry QST protokolu hodnoceny ve formě tzv. Z-skóre, a tedy vztaženy k normativním hodnotám v příslušné věkové kategorii, což eliminuje význam věkových rozdílů mezi hodnocenými soubory.

Vyšetření kompletního protokolu v jedné lokalizaci trvá téměř 30 min. Pro pacienty i vyšetřující v naší studii však bylo testování navzdory zmíněnému trvání nenáročné či málo náročné a při zohlednění výše zmíněného přínosu je trvání komplexního QST protokolu možné pokládat za přijatelné. Pacienta je však vhodné před vyšetřením na tuto okolnost upozornit a během něj zajistit optimální podmínky umožňující udržení pozornosti pacienta po celou dobu testování. Vyšetření je proto nutné provádět v tichém klidném prostředí, bez zevních rušivých vlivů. Testovat také nelze pacienty s poruchou pozornosti či výrazným kognitivním deficitem, nespolupracující, unavené nebo pod vlivem psychoaktivních látek. Všechny tyto okolnosti byly reflektovány v prezentované studii.

Hodnoty jednotlivých testovaných parametrů v souboru zdravých kontrol vykazovaly vynikající (94–95 %) shodu s publikovanými normativními daty v obou testovaných lokalizacích (HKK i DKK) [6]. Zohledníme-li skutečnost, že normativní data jsou obvykle derivována tak, aby pokrývala 90–95 % hodnot v souborech zdravých kontrol, je zmíněná shoda prakticky ideální a potvrzuje vynikající použitelnost české jazykové verze komplexního QST protokolu a správnost testování všech hodnocených senzitivních modalit. Současně tyto výsledky poukazují na možnost bezvýhradného převzetí zmíněných publikovaných normativních dat u pacientů vyšetřovaných českou jazykovou verzí tohoto protokolu.

Při souhrnném hodnocení protokolu byla v souboru zdravých kontrol zachycena alespoň jedna abnormita u 43, resp. 41 % jedinců na HKK/DKK, dvě a více abnormit pak u 17, resp. 11 % kontrol (opět na HKK a DKK) a tři nebo více abnormit u 4 % z nich. Při interpretaci těchto nálezů je nezbytné opět zohlednit výše zmíněnou skutečnost, že normativní data jsou nastavena tak, aby pokrývala asi 90–95 % hodnot v souboru zdravých kontrol. Pokud použijeme přísnější z těchto kritérií, tedy normy zahrnující 95 % hodnot normativního souboru, pak 5 % nálezů v tomto

Tab. 6. Deskriptivní statistika a reliabilita čtyř opakovaných měření QST protokolu (n = 26).

Test	Průměr ze čtyř měření ¹	SD ze čtyř měření ¹	Min. a max. hodnota ²	SD ze čtyř měření v % celk. rozsahu ³	Reliabilita ⁴
CDT	–1,09	0,24	–1,90; –0,50	17,4 %	0,782
WDT	1,45	0,32	0,60; 3,30	11,9 %	0,699
TSL	2,54	0,52	1,10; 4,50	15,4 %	0,711
CPT	10,20	3,66	0,00; 27,30	13,4 %	0,892
HPT	47,31	2,15	33,00; 50,00	12,7 %	0,663
PPT	921,12	144,63	340,00; 1 800,00	9,9 %	0,926
MPT	60,02	35,05	5,66; 415,87	8,5 %	0,887
MPS	6,30	3,03	0,08; 50,18	6,0 %	0,918
WUR	2,36	0,63	1,06; 5,92	12,9 %	0,737
MDT	0,33	0,12	0,18; 1,08	13,1 %	0,593
VDT	7,83	0,12	7,00; 8,00	11,7 %	0,845
PHS	0,00	0,00	0,00; 0,00	–	–
DMA	0,00	0,00	0,00; 0,00	–	–

¹ Průměrná hodnota ze čtyř agregovaných měření daného parametru všech vyšetřených jedinců.

² Min. a max. hodnota ze všech vyšetřených subjektů ve čtyřech měřeních (určuje rozsah měřených hodnot).

³ Variabilita (SD mezi jednotlivými měřeními) vyjádřená jako procento rozsahu měřených hodnot.

⁴ Cronbachova alfa.

Použité zkratky – viz přehled v textu.

souboru zdravých kontrol bude při použití těchto normativních dat abnormální. Při 13 hodnocených parametrech lze statisticky snadno odvodit, že pravděpodobnost zcela normálního nálezu všech vyšetřených parametrů je u zdravých kontrol 51,3 %. Abnormitu alespoň jedné z testovaných senzitivních modalit lze tedy statisticky očekávat u 48,7 % testovaných jedinců. Pravděpodobnost výskytu dvou a více abnormit je pak 13,5 % a průkaz tří a více abnormit lze očekávat u 2,5 % zdravých kontrol. Tyto statisticky odvozené náhodné pravděpodobnosti výskytu zmíněného počtu abnormit jsou opět ve vynikající shodě se zjištěnými nálezy v našem souboru zdravých dobrovolníků. Podobný záchyt abnormit v souboru zdravých kontrol byl prokázán i ve velké multicentrické německé studii autorů originální verze protokolu [13], kde byla abnormita alespoň jedné z testovaných senzitivních modalit prokázána u více než 40 % testovaných zdravých jedinců kontrolního souboru. Tyto nálezy znovu potvrzují velmi dobrou validitu používané české verze komplexního QST protokolu, správnost testování sledovaných

parametrů a vhodný výběr jedinců do souboru zdravých kontrol.

Při hodnocení nálezů na skupinové úrovni prokázala naše studie vysoce signifikantní rozdíly většiny testovaných senzitivních parametrů mezi zdravými kontrolami a pacienty s neuropatickou bolestí (centrální i periferní). Abnormální nálezy alespoň jedné z hodnocených senzitivních modalit byl při souhrnném hodnocení celého protokolu zachycen u 90 % pacientů s neuropatickou bolestí. Tyto výsledky zcela odpovídají publikovaným velkým souborům pacientů vyšetřovaných pomocí originální verze DFNS-QST protokolu [13], kde byla alespoň jedna senzitivní abnormita zachycena u 92 % pacientů s neuropatickou bolestí (při zařazení širšího spektra klinických jednotek vedoucích k jejímu rozvoji). Plně v souladu s těmito nálezy je i výborná prediktivní schopnost většiny testovaných senzitivních parametrů v odlišení zdravých kontrol a pacientů s bolestivou diabetickou neuropatií. Česká jazyková verze protokolu proto vykazuje vysokou a s původní verzí srovnatelnou schopnost detekce senzitivních abnormit u pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie.

Všechny zařazené senzitivní parametry nevykazovaly v naší studii stejnou četnost záchytu abnormit a predikční schopnost v diagnostice neuropatické bolesti. Určité rozdíly byly v tomto smyslu prokázány dokonce i mezi hodnocenými skupinami pacientů s neuropatickou bolestí (centrální ve srovnání s periferní). Podkladem těchto rozdílů je skutečnost, že různé druhy neuropatické bolesti (s předpokládaným odlišným patofyziologickým mechanismem vzniku) vykazují odlišné spektrum senzitivních abnormit. Každý z hodnocených senzitivních parametrů má tedy odlišnou frekvenci abnormit u různých typů neuropatické bolesti [13]. Parametry s nízkou prediktivní schopností v naší studii (DMA, WUR) vykazovaly u pacientů s diabetickou neuropatií a centrální neuropatickou bolestí nízký záchyt abnormálních nálezů i ve velkém multicentrické studii hodnotící výskyt senzitivních abnormit u 1 236 pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie [13]. Abnormity těchto senzitivních parametrů jsou však naopak velmi časté u pacientů s jinými klinickými jednotkami manifestujícími se neuropatickou bolestí, které nebyly v naší studii hodnoceny, tedy zejména u postherpetické neuralgie či CRPS [13]. Protože protokol není specifický pro diagnostiku určitého typu neuropatické bolesti, ale naopak je využíván k hodnocení senzitivních abnormit u celého spektra pacientů s neuropatickou bolestí v plné šíři možných vyvolávajících příčin, je zařazení těchto senzitivních parametrů do komplexního QST testování zcela opodstatněné.

Právě odlišný výskyt jednotlivých senzitivních abnormit u různých pacientů a klinických jednotek manifestujících se neuropatickou bolestí je podkladem pro možnost odlišení různých senzitivních profilů [13]. Podle současných předpokladů odpovídají tyto profily různým patofyziologickým mechanismům rozvoje neuropatické bolesti a jejich výskyt může být různý dokonce i u identické klinické jednotky vedoucí ke vzniku algického stavu (na velkých souborech pacientů byly např. prokázány různé senzitivní profily u pacientů diabetickou neuropatií, které mohou vysvětlit třeba variabilní klinické obtíže či odlišnou medikamentózní ovlivnitelnost bolesti u různých skupin pacientů s touto klinickou jednotkou) [14]. Podobně jako specializované dotazníkové nástroje [8,15,16] tak komplexní QST protokol umožňuje odlišení různých typů neuropatické bolesti jako podklad pro stratifikaci

pacientů např. pro potřeby lékových studií či sledování odlišného přirozeného vývoje postižení u různých typů neuropatické bolesti. Detailní zhodnocení výskytu senzitivních abnormit u pacientů s neuropatickou bolestí na skupinové i individuální úrovni navíc přispívá k odhalení příslušných patofyziologických mechanismů jejího vzniku. Naše studie prokázala schopnost české verze QST protokolu odlišit různé profily neuropatické bolesti u dvou skupin pacientů s předpokládaným odlišným mechanismem rozvoje neuropatické bolesti (tedy u bolestivé diabetické neuropatie a roztroušené sklerózy). Zjištěné typy senzitivních abnormit v naší studii byly u obou těchto skupin pacientů obdobné jako v publikované multicentrické německé studii autorů originální verze protokolu [13], což potvrzuje dobrou a s původní verzí srovnatelnou konstruktovou validitu české verze QST protokolu ve schopnosti odlišení různých typů senzitivních profilů.

Opakované testování kompletního protokolu v souboru zdravých dobrovolníků prokázalo nízkou variabilitu nálezů a uspokojivou reliabilitu všech hodnocených parametrů. Při hodnocení opakovatelnosti vyšetření představuje u psychofyzikálních vyšetřovacích metod vždy určitý problém nastavení vhodného odstupu mezi jednotlivými prováděnými vyšetřeními. V klinické praxi jsou vyšetření určená pro monitoraci vývoje klinického stavu pacienta a/nebo monitoraci terapeutického efektu preparátů používaných v terapii neuropatické bolesti prováděna obvykle s většími odstupy (mnoho měsíců či spíše let). Při testování opakovatelnosti vyšetření v rámci validačních studií je vhodné vyhnout se velmi krátkým (několikadenním) odstupům mezi opakovanými vyšetřeními, zejména proto, aby si vyšetřovaní jedinci neměli možnost spolehlivě pamatovat minulý výsledek jednotlivých testů, což by mohlo vést k falešně lepší opakovatelnosti vyšetření. Velmi dlouhé intervaly mezi provedenými vyšetřeními (v řádu několika měsíců či let) jsou naopak podkladem velké časové náročnosti studie, častým důvodem pro předčasné ukončení účasti ve studii ze strany řady zařazených jedinců a event. i příčinou falešně horší opakovatelnosti vzhledem k možnému ovlivnění nálezů případným vývojem klinického stavu vyšetřovaných jedinců.

V naší studii jsme zvolili měsíční interval mezi jednotlivými opakováními testování, který se jeví jako optimální proto, že jednak eliminuje nevýhody obou výše zmíně-

ných méně vhodných časových nastavení (tj. velmi krátkých i velmi dlouhých intervalů mezi testováními) a jednak umožňuje vyšetření žen vždy v identické fázi menstruačního cyklu, což napomáhá eliminaci dalšího z faktorů s potenciálním vlivem na senzitivní percepci.

Závěry

Prezentovaná studie prokázala velmi dobrou praktickou použitelnost a nízkou subjektivní náročnost vyšetření všech hodnocených parametrů české jazykové verze komplexního QST protokolu pro pacienty i vyšetřující, a to navzdory skutečnosti, že je testování poměrně časově náročné. Poskytuje však unikátní kvantifikované souhrnné informace o velmi širokém spektru senzitivních modalit.

Hodnoty všech vyšetřených parametrů a počty zjištěných abnormit při kumulativním hodnocení celého protokolu byly v souboru zdravých kontrol ve zcela vynikající shodě s publikovanými normativními daty, což potvrdilo velmi dobrou validitu české jazykové verze QST protokolu a správnost testování všech zařazených senzitivních modalit v provedené studii a umožnilo bezvýhradné převzetí publikovaných normativních dat [6].

Signifikantní rozdíly většiny testovaných senzitivních parametrů komplexního QST protokolu mezi pacienty s neuropatickou bolestí (centrálního i periferního původu) a zdravými kontrolami a jejich vynikající prediktivní schopnost v odlišení zdravých kontrol a pacientů s diabetickou neuropatií verifikovaly velmi dobrou použitelnost komplexního QST protokolu pro hodnocení výskytu širokého spektra senzitivních abnormit u pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie.

Absence signifikantních rozdílů většiny hodnocených senzitivních modalit mezi pacienty s bolestivou diabetickou neuropatií a nemocnými s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze potvrdilo, že tyto jednotky nelze spolehlivě odlišit pomocí izolovaného hodnocení jednotlivých QST parametrů. Obě skupiny však vykazovaly odlišný senzitivní profil, zjištěný souhrnným zhodnocením všech zařazených QST parametrů pomocí shlukové analýzy. Tyto nálezy verifikovaly schopnost české verze komplexního QST protokolu diferencovat skupiny pacientů s odlišným mechanismem vzniku neuropatické bolesti pomocí odlišení různých senzitivních profilů.

Nízká variabilita hodnot všech 13 testovaných senzitivních parametrů a uspokojivá až velmi dobrá reliabilita nálezů opakovaných vyšetření prokázala, že česká verze komplexního QST protokolu je spolehlivým testem s vysokou vnitřní konzistencí a dobrou opakovatelností a lze ji doporučit pro použití v klinické praxi, včetně dlouhodobého klinického sledování pacientů a hodnocení terapeutického efektu léků určených pro léčbu neuropatické bolesti.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 13523-4 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), interními zdroji CEITEC MUNI, projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/0935/2013 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě a 7. rámcovým programem Evropské unie v rámci projektu No. 602133 (Non-coding RNAs for personalised pain medicine).

Autoři práce děkují paní Janě Novohradské za zásadní pomoc při sběru dat a vyšetřování pacientů.

Použité zkratky

AUC – Area Under Curve (plocha pod ROC křivkou)
 CDT – Cold Detection Threshold (senzitivní práh pro chlad)
 CPT – Cold Pain Threshold (termoalgický práh pro chlad)
 DFNS – Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (německá multicentrická skupina zaměřená na výzkum neuropatické bolesti)
 DMA – Dynamic Mechanic Allodynia (dynamická mechanická alodynie)
 HPT – Heat Pain Threshold (termoalgický práh pro teplo)
 MDT – Mechanical Detection Threshold (senzitivní práh pro mechanickou kožní citlivost)
 MPS – Mechanical Pain Sensitivity (senzitivita pro ostrou, mechanicky vyvolanou bolest)
 MPT – Mechanical Pain Threshold (algický práh pro ostrou, mechanicky vyvolanou bolest)
 NPSI – Neuropathic Pain Symptom Inventory (dotazník používaný v diagnostice neuropatické bolesti)
 NRS – Numeric Rating Scale (numerická škála bolesti)

pDPN – painful Diabetic Peripheral Neuropathy (bolestivá diabetická polyneuropatie)
 pMS – pain in Multiple Sclerosis (bolest při roztroušené skleróze)
 PHS – Paradoxical Heat Sensation (paradoxní vnímání chladných podnětů jako horkých)
 PPT – Pressure Pain Threshold (algický práh pro hlubokou tlakovou bolest)
 QST – Quantitative Sensory Testing (kvantitativní testování senzitivity)
 ROC křivka – Receiver Operating Characteristic curve
 TSL – Thermal Sensory Limen (teplotní rozsah vnímaný jako neutrální)
 VDT – Vibration Detection Threshold (senzitivní práh pro vibrační čít)
 WDT – Warm Detection Threshold (senzitivní práh pro teplo)
 WUR – Wind-Up Ratio (časová sumace ostrých mechanicky vyvolaných bolestivých podnětů)

Literatura

1. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
2. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1): 14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
3. Vlčková E, Šrotová I. Vyšetření senzitivity. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(4): 402–418.
4. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10(1): 77–88.
5. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123(3): 231–243.
6. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151(3): 598–605. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.026.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Ostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Brain* 2008; 131(18): 1630–1635.

8. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Ryba L, Dušek L et al. Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 45–56.
9. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64(2): 199–207.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
11. Moravcová E, Bednařík J. Počítačem asistované stanovení termického prahu. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99(4): 263–269.
12. Buršová Š, Vlčková E, Hnojčíková M, Němec M, Mičánková Adamová B, Bednařík J. Přístrojově asistované kvantitativní testování senzitivity – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 444–453.
13. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1,236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150(3): 439–450. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.002.
14. Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep* 2012; 12(4): 393–402. doi: 10.1007/s11892-012-0282-7.
15. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127(3): 199–203.
16. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108(3): 248–257.
17. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36(2): 150–154.
18. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9(5): 531–542.

Elektronické přílohy naleznete na stránkách www.csnn.eu.

Kincová S, Vlčková E, Šrotová I, Raputová J, Bednařík J. Dynamické metody kvantitativního testování senzitivity (QST). *Cesk Slov Neurol* N. 2016; 79/ 112(1): 68-76.

Práce se věnuje dynamickému kvantitativnímu testování senzitivity (dQST), které představuje novější rozšíření a aplikaci klasického QST a umožňuje cílené hodnocení centrálních mechanismů podílejících se na percepci a zpracování bolesti. V českém prostředí jde o vůbec první publikaci zaměřenou na tuto problematiku.

dQST je založeno na specifických stimulačních paradigmatech, díky nimž lze objektivně posuzovat funkci centrální modulační bolesti, tedy rovnováhu mezi pro- a antinociceptivními procesy. Tyto mechanismy se uplatňují nejen při vzniku a udržování bolesti, ale i v odpovědi na léčbu, a mohou mít rovněž prediktivní význam, například ve vztahu k rozvoji pooperační bolesti.

Mezi klíčové přístupy patří hodnocení časové sumace (temporal summation, TS) jako projevu facilitace bolesti a podmíněné modulační bolesti (conditioned pain modulation, CPM), která odráží funkci descendentních inhibičních drah. Obě metody byly ve studii testovány pomocí termoalgičtých podnětů u souboru zdravých dobrovolníků, současně byl sledován vliv vybraných fyziologických parametrů, které mohou mít potenciální vliv na výsledky (pohlaví, věk).

Výsledky ukázaly zachovalou funkci obou mechanismů u většiny jedinců. Efektivita CPM byla vyšší u žen ve fázi ovulace ve srovnání s muži, zatímco TS se mezi pohlavími významně nelišila. Vliv věku nebyl prokázán.

Studie potvrzuje využitelnost dQST v klinicko-výzkumné praxi a poukazuje na rozdíly v centrální modulační bolesti, zejména na výraznější antinociceptivní nastavení u žen v ovulační fázi.

Dynamické metody kvantitativního testování senzitivity

Dynamic Methods of Quantitative Sensory Testing

Souhrn

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno



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

Přijato k recenzi: 1. 10. 2015

Přijato do tisku: 17. 12. 2015

Klíčová slova

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

Key words

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

Úvod

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Soubor

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

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

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

Metodika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

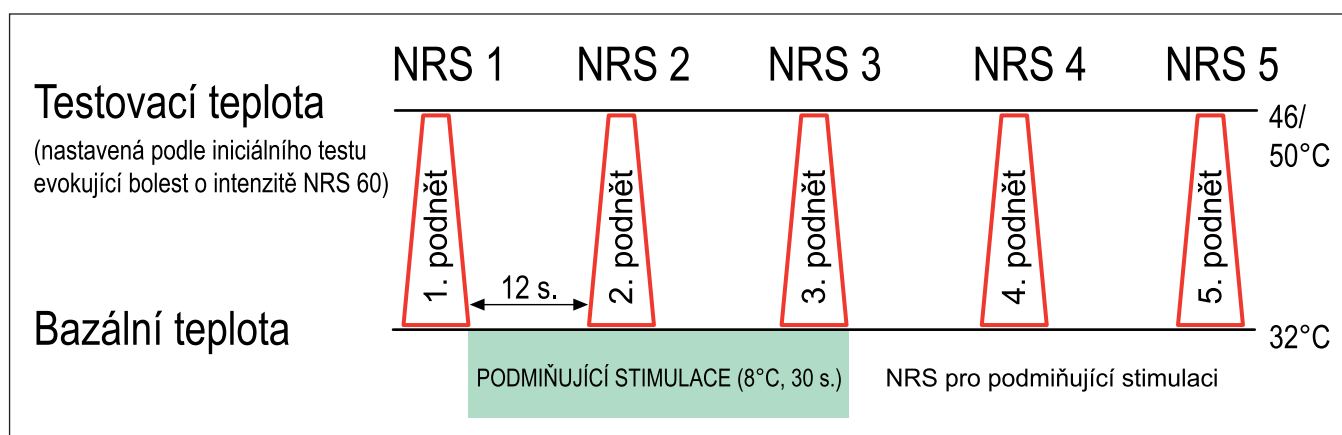
[#] Parametry TS efektu hodnoceny pouze v případě, že byl test dokončen.

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

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

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

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



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

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

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

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

Způsob vyjádření výsledků

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

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

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

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

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

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

Statistické zpracování

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

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

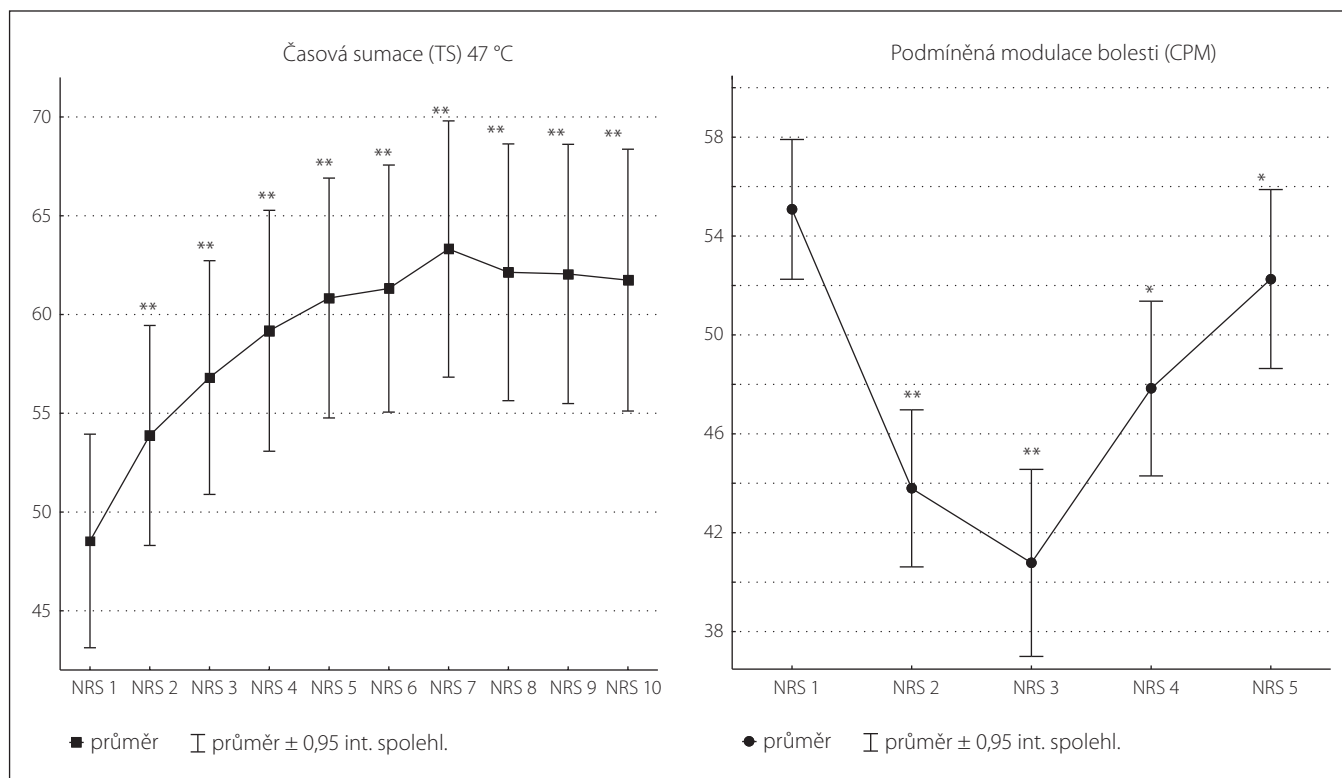
Výsledky

Podmíněná modulace bolesti – průběh testu, vliv pohlaví a věku

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

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

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



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

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

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

noty termoalgieckých prahů (data podrobněji neuvedena).

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

Časová sumace – průběh testu, vliv pohlaví a věku

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

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

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

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

Při hodnocení časové sumace byl zaznamenán pozvolný nárůst vnímané bolesti-

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

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

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

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

Souvislost výsledků obou dQST testů

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

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

Diskuze

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

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

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

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

Podmíněná modulační bolest

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

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

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

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

Časová sumace

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

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

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

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

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

Vliv fyziologických proměnných na funkci CPM a TS

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

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

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

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

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

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

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

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

Závěr

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

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

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

zala zřetelné antinociceptivní nastavení žen v ovulační fázi MC.

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

Seznam použitých zkratek

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

Literatura

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Projekt ncRNAPain

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

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

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

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

Kteří pacienti a zdraví dobrovolníci se mohou účastnit výzkumu?

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

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

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

Jana Novohradská

laborantka

E-mail: neuropain@seznam.cz

Telefon: +420 733 165 191

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

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

Raputova J, Srotova I, Vlckova E, Sommer C, Üçeyler N, Birklein F, Rittner HL, Rebhorn C, Adamova B, Kovalova I, Kralickova E, Belobradkova J, Olsovsky J, Weber P, Dusek L, Jarkovsky J, Bednarik J. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross sectional observational study. Pain. 2017;158(12):2340-2353. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001034

Oceněno mimořádnou cenou České neurologické společnosti ČLS JEP za rok 2017.

Tato studie hodnotí rizikové faktory neuropatické bolesti a význam senzitivního profilování u velkého souboru pacientů s bolestivou diabetickou neuropatií (distal symmetrical sensory or sensorimotor diabetic polyneuropathy - DSPN) ve srovnání se zdravými kontrolami. Jedná se o velkou průřezovou multicentrickou prospektivní observační studii provedenou v rámci projektu ncRNAPain 7. Evropského rámcového programu (FP7 Health). Analyzována byla široká škála laboratorních, elektrofyziologických a klinických parametrů, včetně specializovaných dotazníků zaměřených na neuropatickou bolest a její komorbiditu (úzkost, deprese, katastrofizace bolesti) a detailního kvantitativního testování senzitivity dle DFNS protokolu.

Studie potvrzuje význam senzitivního profilování u DSPN. Většinu pacientů lze zařadit do dvou známých profilů – deafferentačního (také označovaného jako ztrátový či „sensory loss“) a „iritabilní nociceptor“ (odpovídající de facto hyperalgezií). Asi 1/3 pacientů však nesplní kritéria ani jednoho z nich.

Zajímavým zjištěním studie (na které jsme později navázali a významně jej rozšířili v práci Kec et al., 2021) jsou také výrazné neuropsychologické změny, prokazované u pacientů s bolestivou DSPN, a to zejména při vyšší intenzitě bolesti. Jedná se o vyšší míru úzkosti, častější depresivní symptomy a zvýšenou katastrofizaci bolesti.

Jako klíčový rizikový faktor rozvoje neuropatické bolesti byla identifikována tíže neuropatie. Dalším významným faktorem je diabetická nefropatie (zvýšený kreatinin, snížená clearance), pravděpodobně jako projev mikroangiopatického poškození.

Na základě identifikovaných nezávislých prediktorů byl vytvořen prediktivní model, který při zpětném hodnocení dosahoval vysoké senzitivity (>90 %) a specifity (76 %) v identifikaci pacientů s neuropatickou bolestí.

Studie tak přináší důležité poznatky o rizikových faktorech neuropatické bolesti u DSPN a podporuje využití senzitivního profilování v klinické praxi.

Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study

Jana Raputova^{a,b}, Iva Srotova^{a,b}, Eva Vlckova^{a,b}, Claudia Sommer^c, Nurcan Üçeyler^c, Frank Birklein^d, Heike L. Rittner^e, Cora Rebhorn^d, Blanka Adamova^{a,b}, Ivana Kovalova^{a,b}, Eva Kralickova Nektivapilova^b, Lucas Forer^f, Jana Belobradkova^g, Jindrich Olsovsky^h, Pavel Weberⁱ, Ladislav Dusek^j, Jiri Jarkovsky^j, Josef Bednarik^{a,b,*}

Abstract

Different sensory profiles in diabetic distal symmetrical sensory-motor polyneuropathy (DSPN) may be associated with pain and the responsiveness to analgesia. We aimed to characterize sensory phenotypes of patients with painful and painless diabetic neuropathy and to assess demographic, clinical, metabolic, and electrophysiological parameters related to the presence of neuropathic pain in a large cohort of well-defined DSPN subjects. This observational cross-sectional multi-center cohort study (performed as part of the ncRNAPain EU consortium) of 232 subjects with nonpainful ($n = 74$) and painful ($n = 158$) DSPN associated with diabetes mellitus of type 1 and 2 (median age 63 years, range 21–87 years; 92 women) comprised detailed history taking, laboratory tests, neurological examination, quantitative sensory testing, nerve conduction studies, and neuropathy severity scores. All parameters were analyzed with regard to the presence and severity of neuropathic pain. Neuropathic pain was positively correlated with the severity of neuropathy and thermal hyposensitivity ($P < 0.001$). A minority of patients with painful DSPN (14.6%) had a sensory profile, indicating thermal hypersensitivity that was associated with less severe neuropathy. Neuropathic pain was further linked to female sex and higher cognitive appraisal of pain as assessed by the pain catastrophizing scale ($P < 0.001$), while parameters related to diabetes showed no influence on neuropathic pain with the exception of laboratory signs of nephropathy. This study confirms the value of comprehensive DSPN phenotyping and underlines the importance of the severity of neuropathy for the presence of pain. Different sensory phenotypes might be useful for stratification of patients with painful DSPN for analgesic treatment and drug trials.

Keywords: Painful diabetic neuropathy, Sensory profile, Quantitative sensory testing, Risk factors

1. Introduction

Neuropathic pain (NeuP) has multiple pathophysiological mechanisms that represent potential targets for tailored therapy. Because NeuP is defined as pain caused by a lesion or disease affecting the somatosensory system,³⁹ there have been attempts to identify sensory phenotypes that may reflect these pathophysiological mechanisms³⁸ and to identify NeuP biomarkers. For example, sensory function is lost or reduced in a group of

patients, which might be indicative of deafferentation (DA), whereas other patients have evidence of preserved small-fiber function and associated hypersensitivity, a pattern termed the “irritable nociceptor” (IN).^{9,13}

There exist several types of painful neuropathies in patients with diabetes, but painful diabetic distal symmetrical sensory-motor polyneuropathy (pDSPN) as a variant of a typical symmetrical length-dependent DSPN is the most frequent. The findings

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

^a Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ^b Department of Neurology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, ^c Department of Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Germany, ^d Department of Neurology, University Medical Center, Mainz, Germany, ^e Department of Anesthesiology, Centre for Interdisciplinary Pain Medicine, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany, ^f Division of Genetic Epidemiology, Department of Medical Genetics, Molecular and Clinical Pharmacology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, ^g Diabetologic Centre, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, ^h Diabetologic Centre, St. Anne University Hospital, Brno, Czech Republic, ⁱ Department of Internal Medicine, Geriatrics and Practical Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, ^j Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

*Corresponding author. Address: Central European Institute of Technology, Masaryk University, 602 00 Brno, Czech Republic. Tel.: 00420532232501. E-mail address: bednarik.josef@fnbrno.cz (J. Bednarik).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.painjournalonline.com).

PAIN 158 (2017) 2340–2353

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the International Association for the Study of Pain. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>

that characterize pDSPN compared with painless DSPN (nDSPN) have been addressed in many studies, mainly with the goal of better understanding the mechanisms of NeuP in pDSPN, determining risk markers for pain development, and targeting therapy.^{3,32} The results, however, are mixed and sometimes even controversial, partly because of sample heterogeneity and small sample sizes.³ A recent cross-sectional observational study in a large cohort of patients with DSPN gave the first robust results, providing the rationale for a further phenotyping of pDSPN.³⁸ These results included that pDSPN severity was positively correlated with pain.

To investigate further the question of why some persons with DSPN report no pain while the same disease leads to severe pain in others, we aimed to characterize sensory phenotypes together with clinical and neurophysiological parameters possibly affecting the development of NeuP in a large and well-defined cohort of patients with DSPN. Our objectives were to identify the pattern of symptoms and signs of large and small-fiber dysfunction that would distinguish pDSPN and nDSPN.

2. Material and methods

2.1 Study design and patients

This observational, cross-sectional, multicenter cohort study was part of the international “ncRNA Pain consortium” (<http://www.ncrna-pain.eu/>). It was approved by the respective local authorities: the Ethical committees of the University Hospital Brno (No.602133), and the Rhineland—Palatinate medical association (9142-F), and registered at the German Clinical Trials Register; <https://www.germanctr.de/> (Registration Number DRKS00008964).

Patients with diabetes mellitus type 1 or 2 older than 18 years with diagnosed DSPN, or patients with symptoms and signs suggestive of DSPN were recruited from 2 University Diabetes Centers in Brno (Czech Republic), from the Departments of Neurology and Anesthesiology in Würzburg and Department of Neurology in Mainz (Germany), and referred for a single clinical assessment to one of 3 study centers (Departments of Neurology in Brno, Würzburg, and Mainz). Patients who were referred to our centers were consecutively recruited between January 2015 and June 2016 and agreed to participate in the study. All participants signed written informed consent before inclusion.

All patients first underwent evaluation to confirm the diagnosis of DSPN and their eligibility for the study. During this assessment, patients reported their medical and drug history in detail. They also reported on their age, ethnicity, education, employment status, medical history, date of diabetes diagnosis, its type and treatment. Alcohol consumption was quantified using standard drinks with a cutoff of 3/2 standard drinks/day in men/women.²⁸ Basic clinical parameters were measured for each participant (weight, height, body mass index, and blood pressure). All patients also underwent basic blood tests to exclude other causes of polyneuropathy (vitamin B12 and folate levels, thyroid hormones, serum protein electrophoresis, blood count, serum creatinine, bilirubin and transaminases), glycosylated haemoglobin (HbA1C), and serum lipid spectrum. A structured neurological examination was conducted to assess clinical signs and symptoms of DSPN. Nerve conduction studies (NCS) and skin biopsy with evaluation of intraepidermal nerve fiber density (IENFD) (performed in patients who did not comply with NCS criteria for DSPN—9 cases) were conducted to confirm the diagnosis of DSPN.

Exclusion criteria were:

- (1) NeuP due to other cause than DSPN
- (2) Central nervous system lesions

- (3) History or presence of laboratory abnormalities indicating a disease, condition, or treatment that might be a potential cause of polyneuropathy other than diabetes.

Included were patients with a combination of symptoms (decreased sensation, positive sensory symptoms, like burning or aching pain, mainly in the toes, feet, or legs) or signs (decreased distal sensation, decreased or absent ankle reflexes) of distal symmetrical sensory-motor diabetic neuropathy and abnormalities in either NCS or IENFD, who complied with the criteria for definite DSPN.³⁷

Subjects meeting study inclusion and exclusion criteria then underwent quantitative sensory testing (QST), pain assessment, and evaluation of neuropathy severity and neuropsychological scores and questionnaires. Recruitment of study participants and the criteria used to subdivide the study participants into the different subgroups are shown in the flow diagram (Fig. 1).

2.2. Structured neurological examination

A comprehensive neurological examination included assessment of light touch (using a brush), pain (pinprick), temperature (TipTherm) and vibration sensation (tuning fork), deep-tendon reflexes, muscle bulk, and motor power using a motor Medical Research Council (mMRC) scale²⁵ modified by professors Sommer and Üçeyler (August 2013, unpublished). The mMRC scoring was extended to the following muscle pairs: elbow extensors, finger extensors, fingers spreading muscles, foot

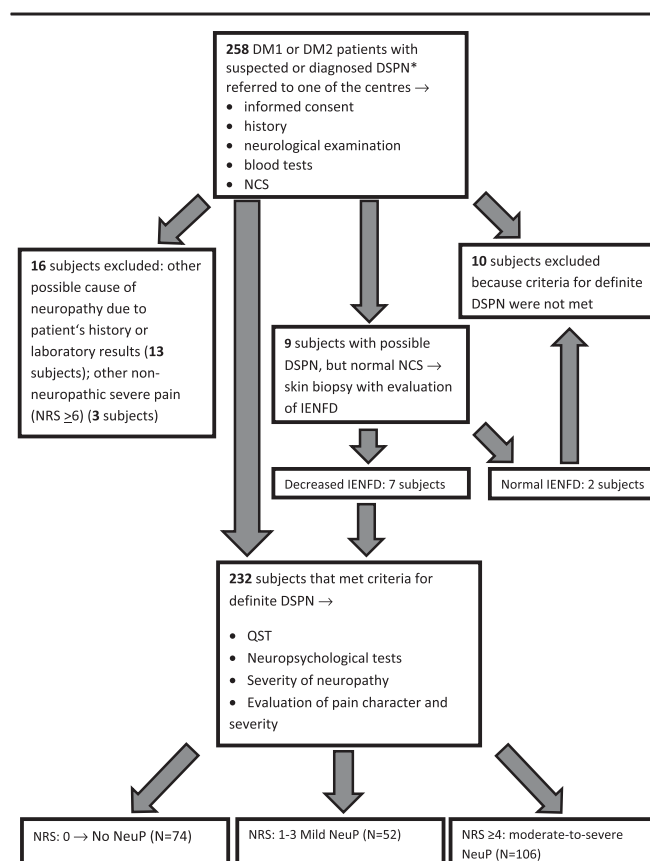


Figure 1. Flow diagram of study participant recruitment and the criteria to subdivide the study participants into the different subgroups. *Diagnosis was made outside one of the centres participating in the study. DM1, diabetes mellitus type 1; DM2, diabetes mellitus type 2; DSPN, diabetic polyneuropathy; IENFD, intraepidermal nerve fiber density; NCS, Nerve conduction studies; NeuP, Neuropathic pain; NRS, numerical rating scale; QST, quantitative sensory testing.

plantar flexors, big toe extensors, and big toe plantar flexors to better account for distal pareses. The mMRC sum score thus ranges from 0 (“total paralysis”) to 120 (“normal strength”). Autonomic signs and symptoms in the limbs (color changes, sweating, skin temperature, trophic changes) were also assessed.

2.3. Nerve conduction studies

The extent of electrophysiological examination was set to comply with the American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) definition of distal neuropathy for research purposes.¹¹ Motor NCS of the peroneal, tibial, and ulnar nerves, including 10 consecutive F-waves, antidromic sensory nerve conduction of the sural and radial nerve, and concentric needle electromyography from at least 2 distal lower-extremity muscles and 1 distal upper-extremity muscle, were performed in a standard manner.² The results were processed according to published reference values accepted by our EMG laboratories.²⁰

2.4. Skin biopsy for intraepidermal nerve fiber density assessment

All skin biopsies were processed in the Brno laboratory. Skin punch biopsy samples were taken from the distal calf, approximately 10 cm above the right lateral malleolus. Frozen sections of 50 μ m thickness were cut and immunostained with rabbit polyclonal antibodies to human PGP-9.5 (1:200; Ultraclone, Wellow, United Kingdom) as primary antibody and goat anti-rabbit IgG labelled with fluorescein probe as secondary antibody (1:100; Chemicon, Temecula, CA). The details of specimen removal and staining techniques have been published⁴³ and follow standard recommendations.²² The average IENFD per millimeter of epidermal length was calculated according to current guidelines.²²

2.5. Quantitative sensory testing

Skin and muscle sensitivity was tested using the standardized test battery for QST published by the German Research Network on Neuropathic Pain (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz, DFNS).²⁷ The standardized quantitative sensory testing assessment published by the DFNS contained 13 different thermal and mechanical tests: cold detection thresholds (CDT); warm detection thresholds (WDT); paradoxical heat sensations (PHS) during the procedure of alternating warm and cold stimuli (thermal sensory limen [TSL]); cold pain thresholds (CPT) and heat pain thresholds (HPT); mechanical detection thresholds for touch (MDT) and vibration (VDT); mechanical pain thresholds (MPT) for pinprick and pressure pain thresholds (PPT); a stimulus–response–function for pinprick sensitivity (mechanical pain sensitivity [MPS]); and dynamic mechanical allodynia (DMA) as well as pain summation to repetitive pinprick stimuli (wind-up ratio). All tests were performed on the dorsum of the foot, except for PPT (sole) and VDT (medial malleolus) on the right.

The Czech version of DFNS instructions have recently been validated, and the applicability of published reference values²³ has been confirmed for the Czech population.³⁶ For all parameters, negative (loss of function) as well as positive (gain of function) phenomena were assessed. Definition of QST abnormalities were based on DFNS recommendations²⁴: if the individual z-values were outside of the 95% confidence interval of the reference group (ie, z-scores >1.96 or <-1.96), the values were designated as absolute abnormalities.

2.6. Pain assessment

Assessment of any pain was performed during neurological examination and included its descriptors, distribution, pain duration, intensity, time course, and analgesic treatment. Based on clinical evaluation and results of additional tests (QST, NCS, IENFD), pain in every patient was classified as NeuP and nonneuropathic using the International Association for the Study of Pain (IASP)/Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) definition.³⁹

Severity of NeuP was quantified using an 11-step numerical rating scale (NRS). We assessed current pain intensity, mean, and minimum and maximum pain intensity during the preceding week. Ongoing analgesic therapy was not stopped before the assessment.

Patients with DSPN were further classified as pDSPN and nDSPN. Participants classified as pDSPN had to have chronic (ie, ≥ 3 months) peripheral NeuP at the time of the clinical assessment and to meet the criteria of probable or confirmed NeuP according to the updated IASP grading system.¹⁴

The severity of NeuP was rated according to the mean NRS during the last week before clinical examination. Study participants were thereafter allocated into 3 groups based on the mean pain intensity last week score: 0: no NeuP (nDSPN); 1 to 3: mild NeuP (pDSPN-m); and 4 to 10: moderate to severe NeuP (pDSPN-s).

In addition, pain and its impact on everyday life activities was quantified and characterized using the Graded Chronic Pain Scale (GCPS).⁴⁴ The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI),⁶ a self-administered questionnaire, was applied to evaluate NeuP symptoms. We used the Czech and German validated versions of the NPSI.^{30,35}

2.7. Neuropathy severity and neuropsychological scores and questionnaires

The modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) was applied as a tool to quantify DSPN. It consists of 6 symptoms scores and 5 sensory test scores, summarized as sum score of symptoms (0–18 points), sum score of sensory tests (0–15 points) and total sum score (0–33 points), and correlates with diabetic neuropathy severity.⁷ Similarly, the INCAT Overall Disability Sum Score (ODSS) was used to quantify disability in DSPN.²⁵

The Beck Depression Inventory II (BDI II) and the State-Trait Anxiety Inventory Y (STAI Y) were used to measure symptoms of depression and anxiety.³⁴ The Pain Catastrophizing Scale (PCS) was used to assess negative cognitions and appraisals of pain.²⁶

2.8. Standardization of performed evaluations

During the preparation phase of the study, investigators from all 3 centers had 2 meetings focused on the standardized use of all tests and scores, on the use of validated versions of the questionnaires in Czech and German, and on the interpretation and possible pitfalls of all individual items of scores and tests. Evaluation of most of the tests and scores was done by 1 researcher in the Mainz (C.R.) and Würzburg (N.Ü.), and by 3 researchers in the Brno center (J.R., I.S., and I.K.), where the greatest part of the study group was recruited. The data were submitted to a common online database, which forces complete data entry and includes plausibility checks, and data were discussed in regular meetings.

2.9. Statistical evaluation

Standard measures of summary statistics were applied to describe primary data: Continuous parameters were summarized

as median (5th-95th percentile range) or mean $\pm$ SD. Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies.

P value represents the comparison of patients with different levels of pain (Kruskal–Wallis test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables). Normal distribution of continuous variables was inspected by graphical tools and confirmed by the Shapiro–Wilks test. The diagnostic power of potential predictors and final model scores were assessed on the basis of receiver operating characteristics (ROC) curves. The ROC analysis was performed using an ROC web calculator¹⁰ for curve fitting, SPSS 24.0.0.0.1 (IBM Corporation, 2016) for the area under the curve (AUC) computation and testing and MedCalc 11.1.0.0 (MedCalc Software 1993-2009) for computation of positive and negative predictive value. Significance of ROC analysis was based on the calculated AUC with corresponding 95% confidence interval. The computation was based on binormal assumption. The analyses used logistic regression models to quantify the association between potential predictors and the end point. Both a univariate-adjusted and a multivariate-adjusted approach were followed. The models used maximum likelihood estimation directly comparing the likelihood L0 for the null model when all slope parameters are zero, with the likelihood L1 of the fitted model. Significance of regression coefficients was tested by the help of Wald statistics, which is based on the asymptotic normality property of maximum likelihood estimates (tested on the basis of Chi-square distribution). Spearman correlation analysis was performed to explore associations between findings, clinical scores or pain intensities. The propensity score matching method was used to match subgroups.

3. Results

3.1. Study participants

Of 258 assessed patients, 232 study participants with DSPN were included (**Fig. 1**). Ten subjects did not meet the criteria for DSPN and 16 subjects met exclusion criteria. According to the presence and intensity of NeuP, study participants were divided into 3 groups: nDSPN (*n* = 74), pDSPN-m (*n* = 52), and pDSPN-s (*n* = 106); 66 of the latter had severe pain (NRS $\geq$ 6). In 21 pDSPN-m patients who responded to analgesic therapy, NRS before administration of analgesic therapy was reported to be $\geq$ 4.

3.2. Demographics and diabetes characteristics

Most participants had type 2 diabetes (172 cases; 74.1%). The median age was 63 (range 21-87) years, and all participants were white, with 92 women (39.7%). **Table 1** summarizes demographic and clinical data in relation to subtyping of NeuP. Women were overrepresented in pDSPN-s compared with nDSPN (*P* = 0.017).

Laboratory data are given in **Table 2** (with possible relation to diabetes) and Suppl. Table 1 (additional laboratory data; available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>). Regarding diabetes mellitus-related data, the only difference between pDSPN and nDSPN was the higher number of abnormally increased serum creatinine (*P* < 0.015) and abnormally decreased estimated glomerular filtration rate (*P* = 0.036) as markers of possible diabetic nephropathy in pDSPN.

3.3. Pain characteristics and questionnaires

All pDSPN patients reported descriptors typical of neuropathic pain.^{6,15} In all cases, pain was present symmetrically and distally in the feet, and in some patients, also in the hands.

Study participants in all groups reported additional pain of nonneuropathic origin, mostly low back pain, musculoskeletal pain, or headache (**Table 3**).

As expected from the group definition, patients classified as pDSPN-s had higher NeuP intensities (**Table 3**) in comparison with those classified as pDSPN-m. Similarly, all subscores and the summary disability score of GCPS and the GCPS classification grade showed higher values in pDSPN-s compared with pDSPN-m and nDSPN.

Study participants with pDSPN-s reported greater severity of symptoms across all parameters of the NPSI compared with those with pDSPN-m (**Table 3**).

Psychological scales reflecting pain catastrophizing, depression, and anxiety (PCS, BDI II, STAI-S, and STAI-T) were higher (sum scores and some individual items) in pDSPN compared with nDSPN (BDI II, STAI-S, and STAI-T), and showed higher scores (PCS) in pDSPN-s compared with pDSPN-m (**Table 3**).

3.4. Analgesic treatment

There was increased reported analgesic use in study participants with NeuP, and especially of those analgesics specific for treatment of neuropathic pain, that is, gabapentinoids and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (mostly duloxetine) (Suppl. Table 2, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>). These analgesics were prescribed only in a very small number of patients with nDSPN (in 4 patients—5.4%). Of 158 patients with pDSPN, 70 patients were treated with standard analgesics recommended in painful diabetic neuropathy, whereas 88 subjects received either nonrecommended analgesia or no treatment (Suppl. Table 2, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>).

3.5. Clinical examination

Qualitative and semiquantitative sensory examination disclosed more frequent abnormalities representing loss of function (hypo/anesthesia) in pDSPN-s in comparison with nDSPN (cold and warm hypoesthesia, *P* < 0.006 and <0.011; pallesthesia, *P* $\leq$ 0.006), and in comparison with the pDSPN-m subgroup (tactile hypoesthesia and mechanical hypoalgesia, *P* < 0.001) (Suppl. Table 3, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>). Motor deficits expressed as the mMRC score of the lower extremities were greater in pDSPN-s compared with both nDSPN and pDSPN-m (*P* < 0.001). Autonomic signs/symptoms were not different between pain subgroups (Suppl. Table 3, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>).

3.6. Quantitative sensory testing

A substantial proportion of individual Z-scores in patients with DSPN fell outside the normative range (below -2 z-score). Group comparisons revealed differences in the loss of function direction in all 3 subgroups with the lowest z-score values (greatest loss) in pDSPN-s and the highest z-score values (the least loss) in nDSPN. We found differences between pDSPN-s and nDSPN for all thermal QST modalities (CDT, WDT, TSL, CPT, and HPT; *P* < 0.01), but also between pDSPN-s and pDSPN-m (CDT, WDT, TSL, and HPT; *P* < 0.05), and between pDSPN-m and nDSPN (WDT and TSL; *P* < 0.01, CDT; *P* < 0.05) (Suppl. Table 4, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>; **Fig. 2**).

Quantitative sensory testing parameters for sensation of mechanical stimuli showed the same trend with less pronounced differences between subgroups. Group comparisons revealed a greater loss for

Table 1**Summary of demographic and clinical parameters.**

Parameters	Moderate/severe pain (NRS ≥ 4) N = 106	Mild pain (NRS 1-3) N = 52	Painless (NRS 0) N = 74	P
Age, y	63.0 (39.1; 78.5)	63.9 (30.9; 76.5)	63.0 (28.9; 80.1)	0.770
Gender				
Women	52 (49.1%) ^a	19 (36.5%) ^{ab}	21 (28.4%) ^b	0.017
Men	54 (50.9%)	33 (63.5%)	53 (71.6%)	
Employment status				
Regularly working	33 (31.1%)	17 (32.7%)	30 (40.5%)	0.965
Sick leave	2 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)	
Sick leave because of pain	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Retired	69 (65.1%)	33 (63.5%)	42 (56.8%)	
Retired because of pain	1 (0.9%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)	
Height, cm	173.0 (159.0; 187.0)	177.0 (159.0; 188.0)	177.5 (161.0; 191.0)	0.096
BMI	29.7 (21.4; 43.0)	29.4 (22.6; 38.6)	28.7 (21.5; 36.5)	0.385
Type of diabetes				
Type 1	24 (22.6%)	11 (21.2%)	25 (33.8%)	0.183
Type 2	82 (77.4%)	41 (78.8%)	49 (66.2%)	
Duration of diabetes, y	13.0 (1.0; 32.0)	13.5 (3.0; 37.0)	12.5 (1.0; 27.0)	0.622
HbA1c (mmol/mol/(%))	61 (7.7) (39 (5.7); 96 (10.9))	54 (7.1) (42 (6.0); 89 (10.3))	58 (7.5) (37 (5.5); 86 (10.0))	0.612
HbA1c (mmol/mol/(%))				
Controlled: <31 mmol/mol (<5.0%)	42 (39.6%)	23 (44.2%)	29 (39.2%)	0.817
Oral antidiabetics				
No	38 (35.8%)	16 (30.8%)	29 (39.2%)	0.632
Yes	68 (64.2%)	36 (69.2%)	45 (60.8%)	
Number of oral antidiabetics	1.0 (0.0; 3.0)	1.0 (0.0; 3.0)	1.0 (0.0; 3.0)	0.882
Metformin				
No	48 (45.3%)	21 (40.4%)	34 (45.9%)	0.808
Yes	58 (54.7%)	31 (59.6%)	40 (54.1%)	
Daily dose of metformin	500.0 (0.0; 2550.0)	925.0 (0.0; 3000.0)	500.0 (0.0; 3000.0)	0.691
Known retinopathy				
No	82 (77.4%)	38 (74.5%)	59 (79.7%)	0.771
Yes	24 (22.6%)	13 (25.5%)	15 (20.3%)	
Diabetic nephropathy				
No	81 (81.8%)	42 (82.4%)	57 (80.3%)	0.950
Yes	18 (18.2%)	9 (17.6%)	14 (19.7%)	
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$	80.0 (52.0; 129.7)	81.5 (57.0; 132.0)	79.0 (55.0; 130.0)	0.528
Abnormal serum creatinine level				
No	79 (74.5%) ^a	35 (67.3%) ^a	65 (87.8%) ^b	0.015
Yes	27 (25.5%)	17 (32.7%)	9 (12.2%)	
eGFR, mL/min/1.73 m ²	78.6 (49.1; 123.1) ^a	75.1 (49.7; 116.8) ^a	86.5 (50.6; 126.5) ^b	0.063
Abnormal eGFR (<90 mL/min/1.73 m ²)				
No	35 (33.0%)	18 (34.6%)	30 (40.5%)	0.582
Yes	71 (67.0%)	34 (65.4%)	44 (59.5%)	
Abnormal eGFR (<60 mL/minute/1.73 m ²)				
No	83 (78.3%) ^a	41 (78.8%) ^a	68 (91.9%) ^b	0.036
Yes	23 (21.7%)	11 (21.2%)	6 (8.1%)	
Arterial hypertension				
No	16 (15.1%)	9 (17.3%)	18 (24.3%)	0.287
Yes	90 (84.9%)	43 (82.7%)	56 (75.7%)	
Number of antihypertensives	2.0 (0.0; 5.0)	2.0 (0.0; 5.0)	2.0 (0.0; 5.0)	0.442
Ischemic arterial disease of lower extremities				
No	97 (91.5%)	47 (92.2%)	67 (90.5%)	0.999
Yes	9 (8.5%)	4 (7.8%)	7 (9.5%)	

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Parameters	Moderate/severe pain (NRS ≥ 4) N = 106	Mild pain (NRS 1-3) N = 52	Painless (NRS 0) N = 74	P
Ischemic coronary disease				
No	75 (70.8%)	36 (70.6%)	53 (71.6%)	0.999
Yes	31 (29.2%)	15 (29.4%)	21 (28.4%)	
At least 1 macroangiopathic complication				
No	67 (63.2%)	34 (65.4%)	47 (63.5%)	0.968
Yes	39 (36.8%)	18 (34.6%)	27 (36.5%)	

Continuous parameters are summarized as median (5th-95th percentile range). Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. *P* value represents the comparison of patients with different levels of pain (Kruskal–Wallis test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables); post hoc tests: a, b, c—same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups. Statistically significant differences are expressed in bold type ($p < 0.05$).

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NRS, numerical rating scale.

MDT in pDSPN-s compared with nDSPN ($P < 0.01$) and pDSPN-m ($P < 0.05$), for MPS and MPT in pDSPN-s compared with nDSPN ($P < 0.01$, and $P < 0.05$, respectively) (Suppl. Table 4, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>; **Fig. 3**).

We did not observe a higher proportion of “gain” abnormalities in pDSPN with the exception of DMA and PHS ($P < 0.05$) (**Fig. 3**). Dynamic mechanical allodynia was found in 12 patients with

pDSPN (7.6%), that is, in 8 (7.5%) patients with pDSPN-s and 4 (7.7%) patients with pDSPN-m. The patients with allodynia did not differ regarding demographic and clinical data, other QST data, NCS, and severity of DSPN (data not shown). In the NPSI, 31.9% of patients with pDSPN reported evoked pain (ie, allodynia), but only 7.6% had clinical evidence of brush-evoked allodynia. Paradoxical heat sensations was observed in all groups

Table 2

Summary of laboratory parameters (related to diabetes).

Parameters	Moderate/severe pain (NRS ≥ 4) N = 106	Mild pain (NRS 1-3) N = 52	Painless (NRS 0) N = 74	P
Cholesterol				
Serum level, mmol/L	4.9 (3.2; 6.3)	4.9 (3.0; 6.3)	4.6 (3.3; 7.1)	0.639
Normal	51 (55.4%)	30 (61.2%)	43 (67.2%)	0.341
Abnormal (>5.0 mmol/L)	41 (44.6%)	19 (38.8%)	21 (32.8%)	
TAG				
Serum level, mmol/L	1.8 (0.7; 5.5)	1.5 (0.7; 4.5)	1.6 (0.6; 3.3)	0.101
Normal	45 (48.9%)	30 (62.5%)	40 (62.5%)	0.160
Abnormal (>1.7 mmol/L)	47 (51.1%)	18 (37.5%)	24 (37.5%)	
HDL				
Serum level, mmol/L	1.3 (0.8; 2.5)	1.4 (0.9; 2.0)	1.3 (0.7; 2.8)	0.582
Normal	24 (80.0%)	22 (91.7%)	29 (78.4%)	0.418
Abnormal (<1.0 mmol/L)	6 (20.0%)	2 (8.3%)	8 (21.6%)	
LDL				
Serum level, mmol/L	2.7 (1.1; 3.6)	2.8 (1.5; 3.9)	2.3 (1.4; 3.8)	0.180
Normal	25 (80.6%)	15 (65.2%)	33 (89.2%)	0.088
Abnormal (>3.0 mmol/L)	6 (19.4%)	8 (34.8%)	4 (10.8%)	
Dyslipidemia—at least 1 abnormality				
No	41 (38.7%)	24 (46.2%)	35 (47.3%)	0.443
Yes	65 (61.3%)	28 (53.8%)	39 (52.7%)	
Hypolipemics				
No	55 (51.9%)	28 (53.8%)	38 (51.4%)	0.970
Yes	51 (48.1%)	24 (46.2%)	36 (48.6%)	
Statins				
No	59 (55.7%)	29 (55.8%)	43 (58.1%)	0.941
Yes	47 (44.3%)	23 (44.2%)	31 (41.9%)	
Fibrates				
No	97 (91.5%)	48 (92.3%)	66 (89.2%)	0.835
Yes	9 (8.5%)	4 (7.7%)	8 (10.8%)	
Insulin				
No	50 (47.2%)	18 (34.6%)	28 (37.8%)	0.246
Yes	56 (52.8%)	34 (65.4%)	46 (62.2%)	
Insulin (number of units per day)	18.0 (0.0; 100.0)	31.0 (0.0; 126.0)	33.5 (0.0; 83.0)	0.498

Continuous parameters are summarized as median (5th-95th percentile range). Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. *P* value represents the comparison of patients with different levels of pain (Kruskal–Wallis test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables); post hoc tests: a, b, c—same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups.

HDL, high density lipoproteins; LDL, low density lipoproteins; NRS, numerical rating scale; TAG, triacylglycerides.

Table 3**Summary of pain-related parameters, questionnaires, and neuropsychological scales.**

Parameters	Moderate/severe pain (NRS ≥ 4) N = 106	Mild pain (NRS 1-3) N = 52	Painless (NRS 0) N = 74	P
Duration of pain associated with diabetic polyneuropathy, y	4.0 (1.0; 15.0)	6.0 (2.0; 15.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.115
Other chronic pain (NRS <6, >3 mo)				
No	38 (35.8%) ^a	31 (59.6%) ^b	44 (59.5%) ^b	0.002
Yes	68 (64.2%)	21 (40.4%)	30 (40.5%)	
Current pain intensity (NRS 0-10)	3.6 ± 2.4 ^a	1.0 ± 1.3 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Mean pain intensity last week (NRS 0-10)	5.8 ± 1.4 ^a	2.2 ± 1.3 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Minimum pain intensity last week (NRS 0-10)	2.0 ± 2.2 ^a	0.4 ± 0.7 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	0.001
Maximum pain intensity last week (NRS 0-10)	7.6 ± 1.7 ^a	4.0 ± 2.4 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Neuropathic Pain Symptom Inventory				
Q1 burning	4.3 ± 3.1 ^a	0.9 ± 1.7 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Q2 squeezing	2.8 ± 3.4 ^a	0.9 ± 2.1 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Q3 pressure	3.5 ± 3.1 ^a	1.4 ± 2.2 ^b	0.0 ± 0.2 ^c	<0.001
Q4 pain duration	3.5 ± 1.4 ^a	2.2 ± 1.4 ^b	1.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Q5 electric shocks	1.8 ± 3.0 ^a	0.6 ± 1.8 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Q6 stabbing	3.3 ± 3.3 ^a	0.8 ± 1.8 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Q7 number of attacks	2.2 ± 1.2 ^a	1.3 ± 0.5 ^b	1.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Q8 evoked pain upon rubbing	2.1 ± 3.3 ^a	0.4 ± 1.1 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Q9 evoked pain upon pressure	3.0 ± 3.4 ^a	0.3 ± 0.9 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Q10 evoked pain upon cold	1.2 ± 2.7 ^a	0.0 ± 0.2 ^b	0.0 ± 0.0 ^b	<0.001
Q11 pins and needles	4.7 ± 2.7 ^a	1.9 ± 1.9 ^b	0.0 ± 0.3 ^c	<0.001
Q12 tingling	4.6 ± 3.0 ^a	1.9 ± 1.9 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Total score	31.3 ± 16.8 ^a	9.1 ± 7.4 ^b	0.1 ± 0.7 ^c	<0.001
Burning score	4.3 ± 3.1 ^a	0.9 ± 1.7 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Pressure score	3.1 ± 2.8 ^a	1.2 ± 2.0 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Paroxysmal pain score	2.6 ± 2.6 ^a	0.7 ± 1.7 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Evoked pain score	2.1 ± 2.4 ^a	0.2 ± 0.5 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Paresthesia/dysesthesia score	4.7 ± 2.7 ^a	1.9 ± 1.8 ^b	0.0 ± 0.2 ^c	<0.001
Graded Chronic Pain Scale				
Current pain (0-10)	3.1 ± 2.5 ^a	0.6 ± 1.0 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Worst pain 6 mo (0-10)	7.7 ± 1.7 ^a	3.9 ± 2.3 ^b	0.1 ± 0.6 ^c	<0.001
Average pain 6 mo (0-10)	5.4 ± 1.5 ^a	2.1 ± 1.6 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Disability days (in 6 mo)	30.7 ± 55.4 ^a	5.3 ± 26.6 ^b	0.0 ± 0.0 ^c	<0.001
Daily activities (0-10)	3.7 ± 4.0 ^a	0.6 ± 1.3 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Social activities (0-10)	3.3 ± 3.2 ^a	0.7 ± 1.6 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Working ability (0-10)	3.4 ± 3.3 ^a	0.7 ± 1.9 ^b	0.0 ± 0.1 ^c	<0.001
Characteristic pain intensity	53.7 ± 14.8 ^a	21.9 ± 13.7 ^b	0.4 ± 1.6 ^c	<0.001
GCPS disability score	33.0 ± 29.2 ^a	6.5 ± 14.0 ^b	0.1 ± 1.2 ^c	<0.001
GCPS classification (grade 0-4)	2.3 ± 1.2 ^a	1.1 ± 0.7 ^b	0.0 ± 0.2 ^c	<0.001
Neuropsychological scales				
Pain catastrophizing scale sum score	16.0 ± 11.1 ^a	6.2 ± 7.4 ^b	3.0 ± 6.0 ^c	<0.001
Beck depression inventory II sum score	13.1 ± 8.4 ^a	10.8 ± 6.8 ^a	6.8 ± 5.9 ^b	<0.001
Stait-trait anxiety inventory—S sum-score	39.0 ± 10.1 ^a	36.5 ± 10.1 ^{ab}	33.8 ± 10.8 ^b	0.013
Stait-trait anxiety inventory—T sum-score	41.4 ± 10.1 ^a	39.4 ± 10.3 ^a	33.5 ± 9.4 ^b	<0.001

Continuous parameters are summarized as mean ± SD. Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. *P* value represents the comparison of patients with different levels of pain (Kruskal–Wallis test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables); post hoc tests: a, b, c—same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups. Statistically significant differences are expressed in bold type (*p* < 0.05). GCPS, graded chronic pain scale; NRS, numerical rating scale.

and was more frequent in pDSPN-s (53.8%) compared with pDSPN-m and nDSPN (*P* < 0.05) (Suppl. Table 4, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>).

In summary, QST data from the feet displayed abnormalities in 93.1% of the subjects in the whole DSPN cohort. The percentage of any QST abnormality was higher in pDSPN compared with nDSPN (*P* < 0.05, Suppl. Table 4, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>). The frequency of abnormal QST values (below 2 SD of healthy controls) is shown in **Fig. 4**. The overall pattern for both thermal and mechanical parameters expressed

both as a mean z-score and proportion of patients with abnormal results was of “loss of function” type.

The concept of the “irritable nociceptor” profile is of a sensory phenotype with preserved small-fiber function (cold, warm, and pinprick sensitivity) together with hyperalgesia, whereas the “deafferentation” profile is dominated by thermal or mechanical sensory loss (irrespective of the presence of gain).^{3,18} In pDSPN, using this definition, a DA profile prevailed (found in 53.8%), whereas an IN profile was less frequent (in 14.6%); 31.6% of patients did not fall into any of these definitions.

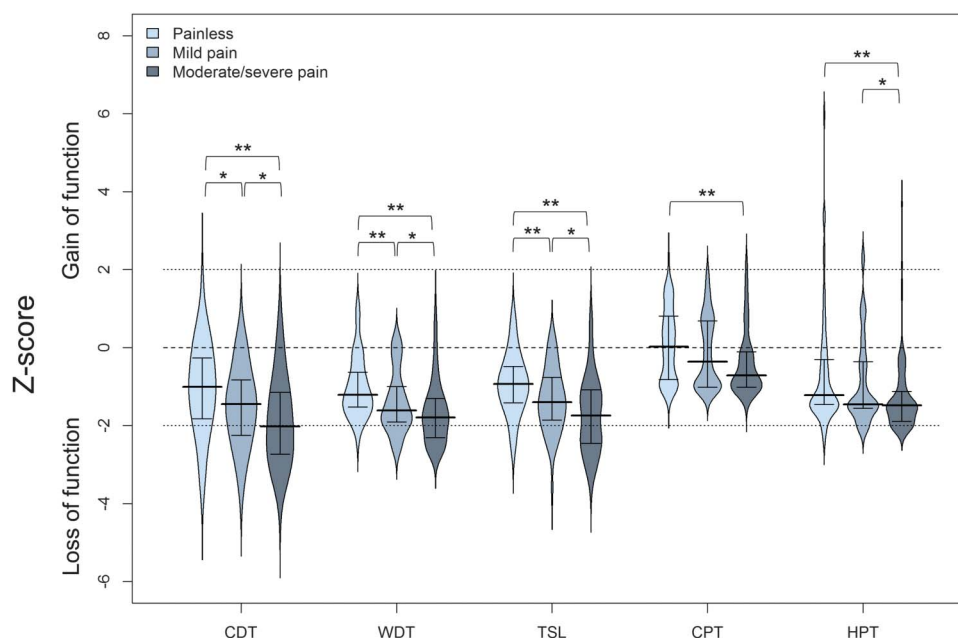


Figure 2. Median and interquartile ranges of Z-scores for thermal QST parameters in patients with no neuropathic pain, mild and moderate/severe neuropathic pain. Kruskal–Wallis test, post hoc comparisons: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; WDT, warm detection threshold.

The comparison of subgroups of patients with painful DSPN with different sensory QST profiles showed that those with a DA profile had a higher severity of neuropathy (expressed as mTCNS scores, $P < 0.001$), longer duration of pain associated with DSPN ($P < 0.001$), and higher NPSI and GCPS sum scores ($P < 0.001$) (Table 4).

3.7. Severity of diabetic neuropathy

The modified Toronto Clinical Neuropathy Score scores indicated a higher degree of disability in patients with pDSPN-s compared with pDSPN-m and nDSPN (Table 5). Namely, all individual symptom items and the mTCNS sum score of symptoms and the mTCNS total sum score discriminated all pain subgroups ($P <$

0.001), whereas the mTCNS sensory tests were able to discriminate pDSPN-s only (with the exception of thermal sensation that showed differences between all 3 subgroups) ($P < 0.001$) (Table 5 and Fig. 5 and Suppl. Fig. 1, 2; available online at <http://links.lww.com/PAIN/A475>).

Similarly, the ODSS discriminated all 3 pain subgroups (legs score and sum score) or the pDSPN-s subgroup (arms score, $P < 0.001$; Table 5 and Suppl. Fig. 3, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A475>), and the ODSS sum score correlated with severity of pain ($r = 0.60$; $P < 0.001$).

3.8. The relation between clinical examination and quantitative sensory testing

Quantitative sensory testing thermal and mechanical parameters correlated well with the clinical scores when considering all study participants, that is, including those with and without NeuP (Suppl. Table 5, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>). The mTCNS sum score correlated negatively with QST z-scores ($P < 0.01$ for CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, MPT, MPS, MDT, and VDT; $P < 0.05$ for PPT and wind-up ratio). Similarly, the ODSS sum score correlated negatively with most QST z-scores ($P < 0.001$ for CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, and MPS; $P < 0.05$ for MPT). Finally, the mMRC sum score correlated negatively with most thermal QST z-scores ($P < 0.01$ for CDT, WDT, TSL; $P < 0.05$ for CPT). Therefore, the higher the clinical scores, that is, more severe the DSPN, the greater was the loss of sensation on QST parameters. The correlation was stronger for thermal QST parameters.

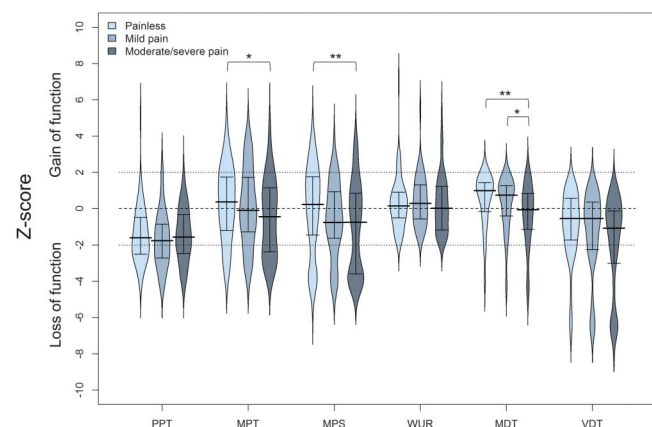


Figure 3. Median and interquartile ranges of Z-scores for mechanical QST parameters in patients with no neuropathic pain, mild and moderate/severe neuropathic pain. Kruskal–Wallis test, post hoc comparisons: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PPT, pressure pain threshold; VDT, vibration detection threshold; WUR, wind-up ratio.

3.9. Nerve conduction studies and skin biopsies

Nerve conduction studies were abnormal in all but 7 DSPN cases, in whom the diagnosis of DSPN was based on abnormal IENFD findings. There were no differences in any of the evaluated NCS parameters between pain subgroups (Suppl. Table 6, available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>).

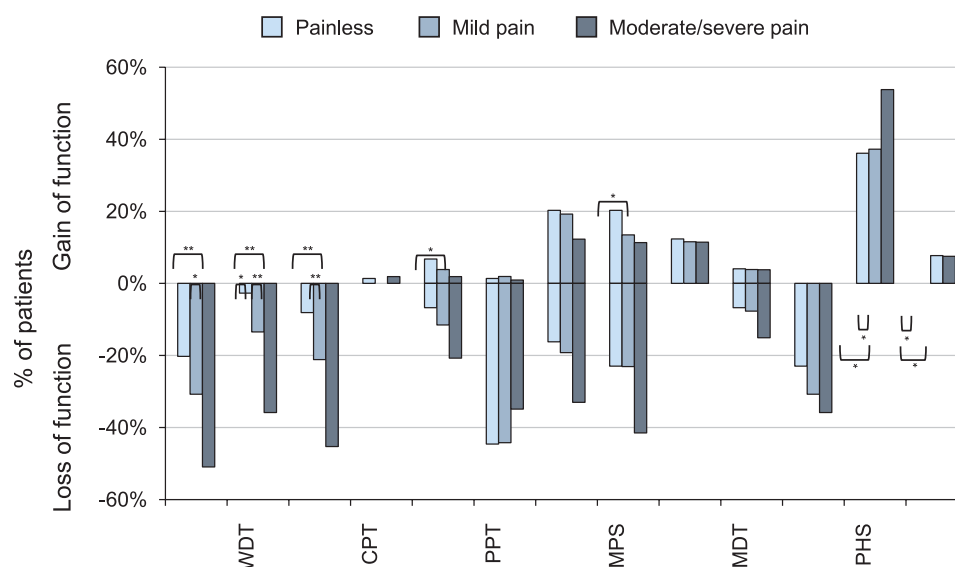


Figure 4. Loss and gain of functions (based on QST values outside the normal range according to DFNS reference data) in patients with no neuropathic pain, mild and moderate/severe neuropathic pain (body region–foot). Fisher exact test, post hoc comparison: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DFNS, Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; WDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

IENTFD was determined in 9 DSPN cases with normal NCS and was abnormal in 7 cases, in whom the diagnosis of DSPN was based on IENTFD decrease; the median IENTFD was 2.8 (range 0–10.0) fibers/mm.

3.10. Logistic models to predict pain

Using multivariate logistic regression analysis and the most robust independent predictors (mTCNS total score ≥ 7 , mMRC leg total score < 60 , WDT z-score < 1.5 and abnormal serum creatinine), it was possible to find a model predicting the presence of NeuP with high sensitivity ($> 90\%$) and moderate specificity (76%) (Table 6). Accuracy of the predictive models in terms of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value was even higher in model 2, predicting/discriminating pDSPN with severe pain compared with painless cases and based on DSPN severity predictors (mTCNS total score ≥ 7 , and ODSS total score > 1 ; Table 6).

As mTCNS scores reflecting neuropathy severity seem to be the strongest predictors of NeuP, we compared characteristics of the pDSPN and nDSPN subgroups matched for the severity of neuropathy. Patients with pDSPN were more frequently women ($P < 0.001$; Suppl. Table 7, only selected parameters with significant differences included; available online at <http://links.lww.com/PAIN/A474>).

4. Discussion

This study reports detailed phenotyping using structured neurological examination and QST in a well-defined largest-ever published cohort of patients with DSPN. Key findings are that the presence and severity of NeuP was associated with more advanced diabetic neuropathy leading to higher disability and more frequent and advanced dysfunction of sensory fibers. No correlation was found between NeuP and factors related to diabetes and its control with the exception of laboratory signs of

nephropathy. Our study, conducted in a large independent cohort, confirms key findings of a recent large-scale cohort study of DSPN subjects,³⁸ and adds additional information.

There is a continuous effort to uncover distinct sensory profiles specific not only for the presence of NeuP as such, but also for predicting the response to therapy. Quantitative sensory testing findings in previous studies revealed a heterogeneity of sensory profiles in different pain syndromes, and some sensory profiles have been suggested to represent specific pathophysiological mechanisms.^{4,24} In a large cohort of 343 patients with painful polyneuropathy of different etiologies, 83.4% had a QST abnormality.²⁴ Gain-of-function abnormalities were found in 31.2% and loss-of-function abnormalities in 72.9%.²⁴ In previously described DSPN cohorts, loss-of-function abnormalities of small fiber-mediated and large fiber-mediated sensory modalities disclosed by not only QST, but also by clinical and electrophysiological methods was predominant, whereas gain-of-function abnormalities were only found in a minority,^{21,42} which corresponds to our findings.

Correlations of thermal QST abnormalities (CDT and WDT thresholds) with the severity of NeuP in patients with diabetic neuropathy have been reported previously in a smaller study.²¹ Others⁴¹ suggested that severe neuropathy is associated with an increased risk of developing pDSPN, although their small cohort was hospital-based and thus selective. In a cohort of diabetic patients with a low prevalence of neuropathy, pDSPN was more likely to occur in those with clinically manifest neuropathy.³¹ In a smaller community-based study, 51 patients with pDSPN had a higher severity of neuropathy compared with patients with painless DSPN.⁸

The PiNS study³⁸ was the first that used the DFNS QST protocol in a large cohort of DSPN subjects with and without NeuP and correlated sensory profiles with the severity of NeuP, measures of neuropathy severity, and disability. In this study, the QST pattern of diabetic neuropathy was consistent with loss of function in both large and small sensory fibers. Furthermore,

Table 4**Comparison of patient characteristics between sensory QST phenotypes in painful DSPN patients.**

Parameters	DA N = 80	IN N = 32	P
Age, y	63.3 (39.9; 78.5)	60.4 (37.1; 77.9)	<0.001
Gender			
Women	44 (55.0%)	13 (40.6%)	0.211
Men	36 (45.0%)	19 (59.4%)	
Type of diabetes			
Type 1	19 (23.8%)	5 (15.6%)	0.448
Type 2	61 (76.3%)	27 (84.4%)	
Duration of diabetes (y)	12.5 (1.5; 35.0)	13.5 (3.0; 33.0)	<0.001
mTCNS—symptom score			
Range 0-18	8.6 ± 5.0	6.3 ± 5.5	<0.001
mTCNS—sensory test score			
Range 0-15	7.2 ± 4.6	5.7 ± 5.0	<0.001
mTCNS sum-score			
Range 0-33	15.7 ± 8.2	12.0 ± 9.6	<0.001
PCS sum-score	14.1 ± 10.5	10.8 ± 12.2	<0.001
Duration of pain associated with diabetic polyneuropathy, y	5.0 (1.0; 15.0)	3.0 (1.0; 8.0)	<0.001
Other chronic pain (NRS ≥ 4, >3 mo)			
No	35 (43.8%)	16 (50.0%)	0.675
Yes	45 (56.3%)	16 (50.0%)	
NPSI			
Sum-score	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.2	<0.001
Burning score	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.3	<0.001
Pressure score	0.3 ± 0.3	0.2 ± 0.2	<0.001
Attacks	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.2	<0.001
Evoked pain score	0.2 ± 0.3	0.1 ± 0.1	<0.001
Paresthesia/dysesthesia score	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.3	<0.001
GCPS disability score	28.0 ± 28.0	16.4 ± 25.1	<0.001
GCPS classification (grade 0-4)	2.0 ± 1.2	1.5 ± 1.0	<0.001

Continuous parameters are summarized as median (5th–95th percentile range) or mean ± SD. Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. *P* value represents the comparison of patients with different levels of pain (Mann–Whitney *U* test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables). Statistically significant differences are expressed in bold type (*p* < 0.05).

DA, deafferentation sensory profile; DSPN, diabetic symmetrical sensory-motor polyneuropathy; GCPS, graded chronic pain scale; IN, irritable nociceptor sensory profile; mTCNS, modified Toronto clinical neuropathy score; NPSI, neuropathic pain symptom inventory; NRS, numerical rating scale; PCS, pain catastrophizing scale; QST, quantitative sensory testing.

study participants with moderate to severe NeuP had the greatest loss of function in QST and more severe neuropathy assessed with neuropathy disability scores.³⁸ Our results are in concordance with all these findings. The DA QST profile was predominant in our patients with pDSPN, and the frequency and severity of thermal loss correlated not only with the presence and severity of NeuP, but also to severity of neuropathy and disability. Gain-of-function sensory abnormalities in general were rare in pDSPN in both the PiNS and our study. Dynamic mechanical allodynia was the only gain-of-function abnormality in the PiNS, whereas we also observed a high frequency of PHS, in concordance with the findings of Maier et al.²⁴ Paradoxical heat sensations was more frequent in our patients with moderate to severe pain. This is plausible because PHS represent disturbances of thermal processing in the peripheral or central nervous system. Such disturbances were recently reported as a typical component of a “loss of function” QST sensory cluster in neuropathic pain syndromes including polyneuropathies.⁴ The IN pattern, recently described as a “thermal hyperalgesia” sensory cluster,⁴ was only present in a minority of our patients with painful DSPN (13.6%), although not so rarely as in the PiNS study (6.3%).³⁸ Similar to the PiNS study,³⁸ the DA profile prevailed in our study. Patients with the IN profile showed lower

neuropathy disability scores, shorter duration of pain, higher level of pain catastrophizing, and different characteristics of pain associated with lower GCPS and NSPI scores in comparison with most patients with pDSPN with the DA profile. Further research is needed to confirm whether or not the IN profile might represent a promising target for stratification of patients for analgesic treatment and future drug trials.

Correlations between NeuP and hyposensitivity to small-fiber-mediated thermal perception in both our and the PiNS study, and the absence of any correlation between NeuP and NCS underline the importance of small-fiber loss or dysfunction for the generation of pDSPN. The subpopulation of pDSPN subjects with less hyposensitivity to thermal and mechanical pain stimuli, either manifesting as the IN profile or displaying gain-of-function abnormalities like DMA or PHS, might represent a subgroup with specific mechanisms of NeuP.

Study participants with more severe NeuP reported higher scores for anxiety, depressive symptoms, and pain catastrophizing, and also more frequently reported other chronic pain compared with the study participants with no NeuP and mild NeuP. The association of emotional distress with the severity of NeuP in DSPN, although not indicating causal relationship, is in concordance with a previous study that reported a high

Table 5
Severity of diabetic neuropathy (mTCNS and ODSS scores).

Parameters	Moderate/severe pain (NRS ≥ 4) N = 106	Mild pain (NRS 1-3) N = 52	Painless (NRS 0) N = 74	P
ODSS				
Arms (0-5)	0.4 $\pm$ 0.8 ^b	0.1 $\pm$ 0.4 ^a	0.1 $\pm$ 0.4 ^a	<0.001
Legs (0-7)	1.3 $\pm$ 1.1 ^a	0.6 $\pm$ 0.9 ^b	0.2 $\pm$ 0.6 ^c	<0.001
Sum-score (0-12)	1.8 $\pm$ 1.4 ^a	0.8 $\pm$ 1.0 ^b	0.3 $\pm$ 0.7 ^c	<0.001
mTCNS symptom score				
Foot pain	2.3 $\pm$ 0.8 ^a	1.0 $\pm$ 0.9 ^b	0.0 $\pm$ 0.3 ^c	<0.001
Hypoesthesia	1.7 $\pm$ 1.2 ^a	0.6 $\pm$ 1.0 ^b	0.3 $\pm$ 0.7 ^c	<0.001
Tingling	1.9 $\pm$ 1.0 ^a	0.8 $\pm$ 0.9 ^b	0.1 $\pm$ 0.3 ^c	<0.001
Paresis	1.4 $\pm$ 1.3 ^a	0.3 $\pm$ 0.7 ^b	0.1 $\pm$ 0.5 ^c	<0.001
Ataxia	1.2 $\pm$ 1.3 ^a	0.5 $\pm$ 0.9 ^b	0.2 $\pm$ 0.6 ^c	<0.001
Symptoms at arms	0.7 $\pm$ 1.0 ^a	0.2 $\pm$ 0.6 ^b	0.0 $\pm$ 0.3 ^c	<0.001
Sum-score of symptoms (0-18)	9.1 $\pm$ 4.7 ^a	3.5 $\pm$ 3.5 ^b	0.7 $\pm$ 1.8 ^c	<0.001
mTCNS sensory test score				
Pinprick discrimination of blunt/sharp	1.5 $\pm$ 1.2 ^a	0.7 $\pm$ 1.1 ^b	0.6 $\pm$ 1.0 ^b	<0.001
Thermal sensation	1.9 $\pm$ 1.2 ^a	1.5 $\pm$ 1.1 ^b	1.1 $\pm$ 1.1 ^c	<0.001
Light touch	1.5 $\pm$ 1.4 ^a	0.7 $\pm$ 1.0 ^b	0.5 $\pm$ 1.0 ^b	<0.001
Vibration	1.6 $\pm$ 1.3 ^a	1.0 $\pm$ 1.2 ^b	0.6 $\pm$ 1.0 ^b	<0.001
Position sense	1.0 $\pm$ 1.2 ^a	0.4 $\pm$ 0.8 ^b	0.3 $\pm$ 0.8 ^b	<0.001
Sum-score of sensory tests (0-15)	7.5 $\pm$ 4.9 ^a	4.3 $\pm$ 4.0 ^b	3.1 $\pm$ 3.5 ^b	<0.001
mTCNS sum-score (0-33)	16.5 $\pm$ 8.1 ^a	7.8 $\pm$ 5.8 ^b	3.8 $\pm$ 4.6 ^c	<0.001

Continuous parameters are summarized as mean $\pm$ SD. Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. P value represents the comparison of patients with different levels of pain (Kruskal–Wallis test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables); post hoc tests: a, b, c—same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups. Statistically significant differences are expressed in bold type ($p < 0.05$).

mTCNS, modified Toronto clinical neuropathy score; NRS, numerical rating scale; ODSS, overall disability sum score.

prevalence of depression and anxiety in pDSPN, and which underlined the necessity to integrate these psychological factors into treatment of NeuP in DSPN.²⁹

As for demographic factors, the proportion of women displaying severe NeuP was higher compared with men. The “risk factor” female sex was already reported several times.^{1,12,17,19} The influence of age, reported by some studies,^{18,40,45,46} was neither confirmed in our study nor in PiNS study.³⁸

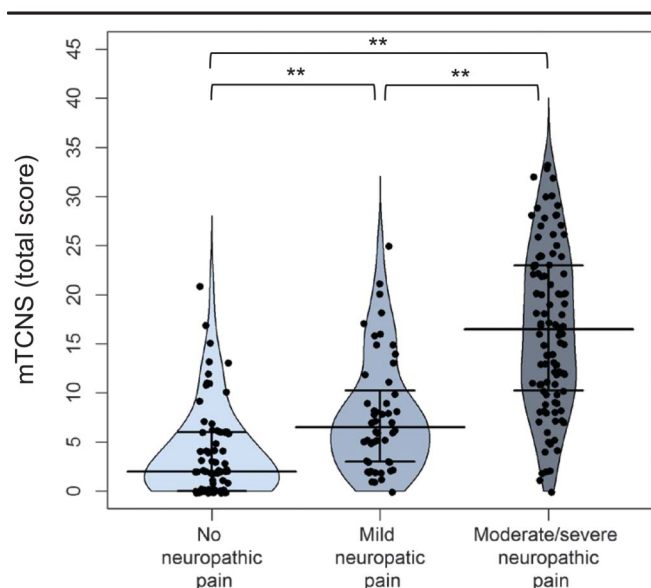


Figure 5. Median and interquartile ranges of modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) total score in patients with no neuropathic pain, mild and moderate/severe neuropathic pain. Kruskal–Wallis test, post hoc comparison: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Unsatisfactory diabetes control, usually expressed as elevated HbA1c levels, and other factors associated with diabetes have been repeatedly associated with the development of DSPN, whereas association of factors related to diabetes with painful DSPN discussed is contradictory.³² Among factors related to diabetes reported as associated with increased risk of pain in some studies, but not confirmed in the others, were diabetes duration,^{17–19,31,40} diabetes type 1¹⁹ and type 2,¹ dyslipidemia (low high density lipoproteins,⁴⁰ increased triglycerides⁴⁰), obesity, increased weight, body mass index or waist circumference,^{33,40,45,46} peripheral arterial disease,^{45,46} and nephropathy.⁴⁰ The PiNS study reported higher levels of HbA1c in painful DSPN³⁸ as the only parameter related to pain, although the association was not as robust as in the other factors, such as severity of neuropathy. In our study, we were not able to confirm an association of painful neuropathy with any of these parameters with the exception of a higher proportion of increased creatinine serum levels or decreased estimated glomerular filtration rate as a sign of nephropathy in patients with pain. Increased serum level of methylglyoxal has been shown in painful diabetic neuropathy⁵ and knockdown of glyoxalase 1 in mice causes alterations in kidney morphology indistinguishable from those caused by diabetes,¹⁶ but the possible link between pain and nephropathy in diabetes is still unclear.

In our study, several factors were associated with the presence and severity of NeuP. We calculated a predictive model including the most important independent predictors of pDSPN. This model included neuropathy severity (mTCNS total score, motor function in the legs [mMRC]), pain catastrophizing and anxiety (PCS and STAI-T total scores), and loss of C-fiber function (WDT). The model was able to predict the presence of pain in DSPN with excellent sensitivity and moderate specificity.

One of the limitations of our study was that the pain scoring was not based on a diary, but on a one-time assessment. As analgesic therapy was not stopped before assessment of pain severity, it

Table 6
Multivariate logistic regression predictive models and its accuracy.

				Logistic regression			
				OR (95% CI)	P		
Model 1 (N = 232): Painful DSPN (NRS > 0) (N = 158) vs painless DSPN (N = 74)							
mTCNS total score		≥7 (ref. 0-6)		6.184 (2.506; 15.263)	<0.001		
PCS total score		≥1 (ref. 0)		16.679 (6.464; 43.031)	<0.001		
STAI-T total score		≥37 (ref. 0-36)		4.294 (1.752; 10.522)	0.001		
mMRC—Leg total score (R + L)		<60 (ref. 60)		5.212 (1.318; 20.617)	0.019		
QST (foot)—WDT		< −1.5 (ref. ≥ −1.5)		3.389 (1.376; 8.345)	0.008		
Model 2 (N = 140): Painful DSPN with severe (NRS > 6) pain (N = 66) vs painless DSPN (N = 74)							
mTCNS total score		≥7 (ref. 0-6)		99.172 (16.079; 611.685)	<0.001		
ODSS total score		≥1 (ref. 0)		5.343 (1.176; 24.285)	0.028		
PCS total score		≥3 (ref. 0-2)		76.099 (11.970; 483.777)	<0.001		
N		AUC (95% CI)	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Accuracy of verified multivariate logistic models to predict pain							
Model 1							
Multivariate model	232	0.943 (0.915; 0.971)	<0.001	92.9%	76.1%	89.5%	83.1%
Model 2							
Multivariate model	140	0.977 (0.955; 0.999)	<0.001	87.9%	97.3%	96.7%	90.0%

Statistically significant differences are expressed in bold type ($p < 0.05$). AUC, area under curve; DSPN, diabetic symmetrical sensory-motor polyneuropathy; HPT, heat pain threshold; mMRC score, motor medical research council score; mTCNS, modified Toronto clinical neuropathy score; NPV, negative predictive value; NRS, numerical rating scale; OR, odds ratio; ODSS, overall disability sum score; PCS, pain catastrophizing scale; PPV, positive predictive value; QST, quantitative sensory testing; STAI-T, state-trait anxiety inventory—trait; WDT, warm detection threshold.

might have influenced subclassification of painful cases into pDSPN-m and pDSPN-s subgroups. In fact, 21 painful DSPN cases who reported mild pain in the last week before assessment (the mean NRS during the last week between 1 and 3 points), reported pain of higher severity (NRS > 4) before administration of analgesic treatment. Numerical rating scale values reported retrospectively with a delay of several months or years are, however, less reliable for subclassification of painful cases.

Despite the fact that patients were included consecutively into the study, the proportion of painful cases is higher than expected. This might be due to a higher motivation of patients with painful DSPN to participate.

The presence of foot pain that per definition must not be present in the painless cases was one of the items of mTCNS that were used to compare severity of neuropathy between painless and painful DSPN subgroups. This fact might slightly influence the differences in mTCNS symptoms and total scores, but not the mTCNS sensory tests subscore or the conclusion concerning the influence of severity of neuropathy on pain presence and severity in DSPN.

In conclusion, NeuP presence and severity is related to neuropathy severity, predominant thermal sensory loss, female sex, and nephropathy. It is also associated with levels of anxiety, depressive symptoms, and pain catastrophizing. A minority of pDSPN subjects display gain QST abnormalities. Different sensory profiles might represent distinctive pathophysiological mechanisms of NeuP in diabetes and new target populations for future pain trials.

Conflict of interest statement

J. Raputova, I. Srotova, E. Vlckova, I. Kovalova, B. Adamova, J. Bednarik, H. Rittner, C. Rebhorn, L. Forer, and F. Birklein report grants from FP7 EU Grant during the conduct of the study. N. Üçeyler reports grants from FP7 EU Grant during the conduct of the study; grants from Genzyme, grants from Shire, other from Daiichi Sankyo, personal fees from Baxalta, outside the submitted work. C. Sommer reports grants from FP7 EU Grant during the conduct of the study; personal fees from Air Liquide, personal fees from Astellas, personal fees from Baxalta, personal fees from CSL Behring, personal fees from Genzyme, personal fees from

Pfizer, personal fees from UCB, grants from Kedrion, outside the submitted work. The remaining authors have no conflicts of interest to declare.

Supported by the European Commission (602133—ncRNAPain), and by the project “CEITEC—Central European Institute of Technology” (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from European Regional Development Fund.

Acknowledgements

The authors thank all patients for their participation and the research support team and medical and nursing staff at University Hospital in Würzburg, Mainz, and Brno for assistance with recruitment (Jana Novohradská, Barbara Broll, Barbara Dekant, Mathias Leinders, Sonja Mildner).

Author contributions: J. Raputova and I. Srotova were involved in the literature review, data collection including QST, data interpretation, data analysis, prepared the first draft of the manuscript and contributed equally to the article. I. Kovalova and C. Rebhorn contributed to data collection and data interpretation. E. Kralickova contributed to data interpretation and analysis (neuropsychological tests). B. Adamova contributed to collection and interpretation of electrophysiological data. J. Belobradkova, J. Olsovsky and P. Weber contributed to recruitment and pre-screening of diabetic patients in 2 diabetologic centers in Brno. L. Dusek contributed to planning of study design and power analysis, performed statistical analysis and contributed to manuscript preparation including figures. J. Jarkovsky contributed to interpretation of data (statistical analysis). L. Forer contributed to design and administration of online database used for data management. E. Vlckova was involved in literature review, contributed to study design, data collection (electrophysiological data), data interpretation, data analysis, prepared draft of the manuscript. N. Üçeyler contributed to study design, was involved in data collection, data interpretation, and reviewed/edited manuscript. H. Rittner contributed to data interpretation, data analysis, and reviewed/edited manuscript. C. Sommer and F. Birklein contributed to study design and data interpretation, to discussion and reviewed/edited manuscript. J. Bednarik

assumed overall responsibility for the study, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. He contributed to study design, data analysis, data interpretation, manuscript preparation including figures, and writing, and prepared the first draft of the manuscript. All authors approved the final manuscript.

Appendix A. Supplemental digital content

Supplemental digital content associated with this article can be found online at <http://links.lww.com/PAIN/A474> and <http://links.lww.com/PAIN/A475>.

Article history:

Received 28 April 2017

Received in revised form 27 July 2017

Accepted 28 July 2017

Available online 3 August 2017

References

- [1] Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
- [2] American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 1999;22(suppl 8):S3–300.
- [3] Baron R, Forster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012;11:999–1005.
- [4] Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice AS, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD; German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN and NEUROPAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *PAIN* 2017;158:261–72.
- [5] Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnölzer M, Lasitschka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwanninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 2012;18:926–33.
- [6] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermandian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schlup H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaute E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *PAIN* 2005;114:29–36.
- [7] Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, Perkins BA; the mTENS Study Group. Reliability and validity of the modified Toronto clinical neuropathy score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic Med* 2009;26:240–6.
- [8] Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518–22.
- [9] Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo controlled phenotype-stratified study. *PAIN* 2014;155:2263–73.
- [10] Eng J. ROC analysis: web-based calculator for ROC curves. Baltimore: Johns Hopkins University. Available at: <http://www.jrocf.org>. Accessed March 19, 2014.
- [11] England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Sziget K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JF, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009;39:106–15.
- [12] Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:51–5.
- [13] Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998;5:209–27.
- [14] Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treeder RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN* 2016;157:1599–606.
- [15] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
- [16] Giacco F, Du X, D'Agati VD, Milne R, Sui G, Geoffrion M, Brownlee M. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in Nondiabetic mice. *Diabetes* 2014;63:291–9.
- [17] Halawa MR, Karawagh A, Zeidan A, Mahmoud AE, Sakr M, Hegazy A. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:337–43.
- [18] Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993;16:1446–52.
- [19] Jambart S, Ammache Z, Haddad F, Younes A, Hassoun A, Abdalla K, Selwan CA, Sunna N, Wajsbrot D, Yousef E. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. *J Int Med Res* 2011;39:366–77.
- [20] Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscles. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2013.
- [21] Krämer HH, Rolke R, Bickel A, Birklein F. Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:2386–91.
- [22] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17:903–12.
- [23] Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *PAIN* 2010;151:598–605.
- [24] Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Giethmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *PAIN* 2010;150:439–50.
- [25] Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Mech FGA, Samijn JPA, van Doorn PA; Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:596–601.
- [26] Osman A, Barrios F, Kopper B, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor structure, reliability, and validity of the pain catastrophizing scale. *J Behav Med* 1997;20:589–605.
- [27] Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *PAIN* 2006;123:231–43.
- [28] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993;88:791–804.
- [29] Selvarajah D, Cash T, Sankar A, Thomas L, Davies J, Cachia E, Gandhi R, Wilkinson ID, Wilkinson N, Emery CJ, Tesfaye S. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11:218–25.
- [30] Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöb J, Lungenhausen M, Maier Ch. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the neuropathic pain symptom inventory (NPSI). *BMC Neurol* 2011;11:104.
- [31] Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate vs painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:45–51.

- [32] Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 2013;13:533–49.
- [33] Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, Marfia G. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain* 2011;15:153–60.
- [34] Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: STAI (Form Y). Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1983.
- [35] Srotova I, Vlckova E, Strakova J, Kincova S, Ryba L, Dusek L, Adamova B, Bednarik J. Validation of the Czech version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/111:45–56.
- [36] Srotova I, Vlckova E, Strakova J, Kincova S, Adamova B, Dusek L, Jarkovsky J, Bednarik J. Validation of Czech version of DFNS protocol for quantitative sensory testing. *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/111:442–52.
- [37] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
- [38] Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orengo C, Tesfaye S, Rice AS, Bennett DL. The Pain in Neuropathy Study (PINS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *PAIN* 2016;157:1132–45.
- [39] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–5.
- [40] Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009;35:206–13.
- [41] Veves A, Manes C, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1187–9.
- [42] Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, Sommer C. Small-fiber involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med* 2008;25:692–9.
- [43] Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dušek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008;37:50–60.
- [44] Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *PAIN* 1992;50:133–49.
- [45] Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
- [46] Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain* 2009;13:582–7.

Raputova J, Rajdova A, Vollert J, Srotova I, Rebhorn C, Üçeyler N, Birklein F, Sommer C, Vlckova E, Bednarik J. Continuum of sensory profiles in diabetes mellitus patients with and without neuropathy and pain. Eur J Pain. 2022;26. doi:10.1002/ejp.2034

Tato práce navazuje na předchozí práci u DSPN a rozšiřuje ji na celé spektrum pacientů s diabetem – od jedinců bez neuropatie, přes nebolestivou a bolestivou DSPN až po zdravé kontroly. Využívá standardizovaný DFNS QST protokol a koncept „loss/gain of function“ abnormalit s cílem ověřit, zda senzitivní profily dokážou odlišit pacienty podle přítomnosti neuropatie a bolesti a zda existují typické fenotypy napříč tímto spektrem.

Metodologicky se jedná o robustní studii se čtyřmi jasně definovanými skupinami (pDSPN, nDSPN, diabetes bez neuropatie, zdravé kontroly), jednotným QST protokolem a klasifikací do čtyř fenotypů (sensory loss, thermal hyperalgesia, mechanical hyperalgesia, healthy). Hlavním zjištěním je, že pacienti s bolestivou DSPN vykazují nejvýraznější ztrátu senzitivity napříč termickými i mechanickými modalitami, zatímco diabetici bez neuropatie mají změny minimální. Fenotyp „sensory loss“ je u bolestivé DSPN významně častější, což odpovídá předchozím pozorováním. Naopak „gain-of-function“ abnormality (hyperalgie, alodynie) jsou v obou skupinách DSPN relativně vzácné a neodliší spolehlivě bolestivou a nebolestivou formu. Tento náález je v souladu s daty z multicentrických studií i jiných neuropatií, kde se hyperalgie a alodynie vyskytují i u pacientů bez spontánní bolesti. Podobně i u jiných neuropatických stavů mohou být senzitivní profily obdobné, zatímco subjektivní prožívání bolesti se liší.

Klíčovým závěrem je interpretace bolestivé DSPN jako pokročilejšího stadia neuropatie s výraznější ztrátou somatosenzitivní funkce, nikoli jako specifického hyperalgického fenotypu. Tento koncept odpovídá širšímu fenotypizačnímu rámci, podle kterého jsou hypestézie a hypoalgie u bolestivých polyneuropatií často výraznější než u nebolestivých, zatímco hyperalgie dominuje spíše u mononeuropatií.

Z klinického pohledu studie potvrzuje význam QST a senzitivního profilování pro stratifikaci pacientů a potenciální personalizaci léčby. Současně ukazuje, že samotný senzitivní profil nedokáže plně vysvětlit přítomnost spontánní bolesti. Práce tak podporuje koncept kontinua senzitivních změn u diabetu, přičemž bolestivá DSPN představuje jeho pokročilé stadium charakterizované především rozsáhlou ztrátou funkce somatosenzitivního systému.

ORIGINAL ARTICLE

Continuum of sensory profiles in diabetes mellitus patients with and without neuropathy and pain

Jana Raputova^{1,2} | Aneta Rajdova^{1,2} | Jan Vollert^{3,4} | Iva Srotova^{1,2} |
Cora Rebhorn⁵ | Nurcan Üçeyler⁶ | Frank Birklein⁵ | Claudia Sommer⁶ |
Eva Vlckova^{1,2,7} | Josef Bednarik^{1,2,7} 

¹Department of Neurology, Centre for Neuromuscular Diseases (Associated National Centre in the European Reference Network ERN EURO-NMD), University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Pain Research, Faculty of Medicine, Department of Surgery & Cancer, Chelsea and Westminster Campus, Imperial College London, London, UK

⁴Medical Faculty Mannheim, Neurophysiology, Centre for Biomedicine and Medical Technology Mannheim (CBTM), Ruprecht-Karls-University, Heidelberg, Germany

⁵Department of Neurology, University Medical Centre, Mainz, Germany

⁶Department of Neurology, University of Würzburg, Germany

⁷Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Correspondence

Josef Bednarik, Department of Neurology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, Brno 62500, Czech Republic.
Email: bednarik.josef@fnbrno.cz

Funding information

European Commission; Ministry of Health of the Czech Republic; Masaryk University; European Regional Development Fund; Central

Abstract

Background: Quantitative sensory testing (QST) assesses the functional integrity of small and large nerve fibre afferents and central somatosensory pathways; QST was assumed to provide insight into the mechanisms of neuropathy. We analysed QST profiles and phenotypes in patients with diabetes mellitus to study whether these could differentiate patients with and without pain and neuropathy.

Methods: A standardized QST protocol was performed and 'loss and gain of function' abnormalities were analysed in four groups of subjects: diabetic patients with painful (pDSPN; $n = 220$) and non-painful distal symmetric polyneuropathy (nDSPN; $n = 219$), diabetic patients without neuropathy (DM; $n = 23$) and healthy non-diabetic subjects ($n = 37$). Based on the QST findings, diabetic subjects were further stratified into four predefined prototypic phenotypes: sensory loss (SL), thermal hyperalgesia (TH), mechanical hyperalgesia (MH) and healthy individuals.

Results: Patients in the pDSPN group showed the greatest hyposensitivity ('loss of function'), and DM patients showed the lowest, with statistically significant increases in thermal, thermal pain, mechanical and mechanical pain sensory thresholds. Accordingly, the frequency of the SL phenotype was significantly higher in the pDSPN subgroup (41.8%), than expected ($p < 0.0042$). The proportion of 'gain of function' abnormalities was low in both pDSPN and nDSPN patients without significant differences.

Conclusions: There is a continuum in the sensory profiles of diabetic patients, with a more pronounced sensory loss in pDSPN group probably reflecting somatosensory nerve fibre degeneration. An analysis of 'gain of function' abnormalities (allodynia, hyperalgesia) did not offer a key to understanding the pathophysiology of spontaneous diabetic peripheral neuropathic pain.

Significance: This article, using quantitative sensory testing profiles in large cohorts of diabetic patients with and without polyneuropathy and pain, presents a continuum in the sensory profiles of diabetic patients, with more pronounced

'loss of function' abnormalities in painful polyneuropathy patients. Painful diabetic polyneuropathy probably represents a 'more progressed' type of neuropathy with more pronounced somatosensory nerve fibre degeneration. The proportion of 'gain of function' sensory abnormalities was low, and these offer limited understanding of pathophysiological mechanisms of spontaneous neuropathic pain.

1 | INTRODUCTION

Confirmation of a lesion or disease of the somatosensory system by various tests increases the degree of certainty of the diagnosis of neuropathic pain in the context of a relevant history, pain characteristics and distribution and results of clinical sensory testing (Finnerup et al., 2016). On the other hand, lesions of the small fibres or spinothalamic tract produce sensory loss (SL) for thermal pain stimuli that are not strictly predictive of the presence or absence of spontaneous pain. Spontaneous neuropathic pain is believed to be related to the hyperactivity of residual fibres. This has increased the interest in techniques evaluating the gain of function (Forstenpointner et al., 2021).

Quantitative sensory testing (QST) may independently assess loss or gain abnormalities of various thermal and mechanical sensory modalities and has been used to phenotype both painful and non-painful neuropathic states (Forstenpointner et al., 2021; Haroun et al., 2019; Phillips et al., 2014; Üçeyler et al., 2018). There have been attempts to classify subjects into distinct sensory profiles possibly related to different pathophysiological mechanisms. This sensory profiling was believed to lead to a stratified approach and ultimately to personalized treatment and to prove the symptom-based treatment approach (Baron et al., 2012).

Recently, the use of predefined clusters of sensory phenotypes (Baron et al., 2017; Vollert et al., 2017) has offered a more nuanced view of sensory abnormalities and their combinations. This method sorts each patient into the phenotype to which the QST profile is most similar. These phenotypes resemble sensory phenotypes that can be experimentally induced in healthy subjects. The 'SL' phenotype, characterized by a loss of thermal and mechanical detection, is similar to the previously described 'deafferentation' or 'painful hypoesthesia' subgroups (Baumgartner et al., 2002; Fields et al., 1998). The 'thermal hyperalgesia' (TH) phenotype, characterized by intact sensory function combined with TH or allodynia, resembles the previously described 'irritable nociceptor' phenotype (Demant et al., 2014; Fields et al., 1998) and is likely due to peripheral sensitisation (Baron et al., 2017; Treede et al., 1992). The 'mechanical hyperesthesia' (MH) phenotype, characterized by loss of thermal detection but not mechanical

detection, accompanied by MH or allodynia, shows similarities to the previously described 'neurogenic hyperalgesia' and is probably due to a 'central sensitisation' mechanism (Baron et al., 2017; Baumgartner et al., 2002; Fields et al., 1998).

Recent studies showed the limited ability of QST to differentiate between painful and non-painful conditions and revealed the necessity to focus on more homogenous painful neuropathy patient cohorts to decrease the diversity of included patients as a source of the limitation of QST findings (Baron et al., 2012; Bordeleau et al., 2021; Forstenpointner et al., 2021; Üçeyler et al., 2018). Regarding the current knowledge of the role of QST sensory profiles in painful diabetic neuropathy, we analysed QST profiles in two large prospectively evaluated cohorts of painful and non-painful diabetic polyneuropathy patients and compared the profiles with a group of diabetic patients without polyneuropathy and a group of healthy non-diabetic individuals to confirm whether QST sensory profiling could predict the development of neuropathic pain and reveal possible mechanisms of pain development.

2 | METHODS

2.1 | Study design and patients

The data from all subjects included and analysed in the current project were derived from an observational cross-sectional multicentre cohort study, which was part of the 'ncRNAPain consortium' (<http://www.ncrna-pain.eu/>) and focused primarily on neuropathic pain conditions. It was approved by the respective local authorities: the ethics committees of the University Hospital Brno (No.602133) and the Rhineland-Palatinate medical association (9142-F), and registered at the German Clinical Trials Register: <https://www.germanctr.de/> (Registration Number DRKS00008964).

Subjects with both painful distal symmetrical polyneuropathy (pDSPN) and non-painful distal symmetrical polyneuropathy (nDSPN) and healthy non-diabetic volunteers were recruited from two university diabetes centres in Brno (Czech Republic), from the Departments of Neurology and Anaesthesiology in Würzburg, and from

the Department of Neurology in Mainz (Germany), and they were referred for a single clinical assessment to one of three study centres (Department of Neurology in Brno, Würzburg, or Mainz). QST data from some of these subjects have already been published (Raputova et al., 2017). From 2018 to 2021, we extended the pDSPN and nDSPN cohorts and added a group of diabetic patients without polyneuropathy recruited from the patient databases of two Brno diabetes centres to analyse the influence not only of neuropathic pain but also of neuropathy on the sensory profile of patients with diabetes mellitus (DM). All participants signed written informed consent forms before inclusion in the study.

All recruited subjects first underwent a collection of diagnostic tests to confirm or reject the diagnosis of DSPN and their eligibility for the study, for example, a detailed medical and drug history, basic blood tests and a structured neurological examination. Nerve conduction studies (NCS) were done to confirm the diagnosis of DSPN.

Exclusion criteria were as follows:

- Neuropathic pain due to cause other than DSPN
- Central nervous system lesions
- History or presence of laboratory abnormalities indicating a disease, condition, or treatment that might be a potential cause of polyneuropathy other than diabetes.

Patients with DSPN were further classified as pDSPN and nDSPN. Participants classified as pDSPN had to have chronic (i.e. ≥ 3 months) peripheral neuropathic pain (NeuP) at the time of the clinical assessment, to meet the criteria of probable or confirmed NeuP according to the updated IASP grading system (Finnerup et al., 2016) and to have a mean NRS during the last week before the clinical examination ≥ 4 . The nDSPN subgroup thus comprised diabetic patients with polyneuropathy who did not meet the inclusion criteria for the pDSPN group. For the purpose of more detailed analysis, we divided pDSPN group into 'true' painless patients with NRS 0 and those with very mild pain and NRS 1–3. Diabetic patients without polyneuropathy (DM) had to have no clinical neuropathic symptoms or signs and a normal NCS result.

Recruitment of study participants and the criteria used to subdivide the study participants into the different subgroups are shown in the flow diagram (Figure 1). The detailed methodology of clinical and electrophysiological assessments was the same as in the previous publication (Raputova et al., 2017).

In the recruited patients, pain and its impact on everyday life were quantified and characterized using the Graded Chronic Pain Scale (GCPS; Von Korff et al., 1992).

The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI; Bouhassira et al., 2004), a self-administered questionnaire, was used to evaluate NeuP symptoms.

The modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) was applied to quantify the severity of DSPN (Bril et al., 2009). The INCAT Overall Disability Sum Score (ODSS) was used to quantify disability in DSPN (Merkies et al., 2002).

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) was used to assess negative cognitions and subjective appraisals of pain. PCS assesses a patient's propensity to develop catastrophic thinking (Sullivan et al., 1995).

Symptoms of depression and anxiety were evaluated by means of the Beck Depression Inventory II (BDI II—Beck et al., 1996) and the State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI-Y—Spielberger et al., 1983).

2.2 | Quantitative sensory testing

Subjects who met the inclusion and exclusion criteria then underwent QST based on the DFNS protocol. This standardized test battery contained 13 different thermal and mechanical tests: cold detection threshold (CDT) and warm detection threshold (WDT); paradoxical heat sensations (PHS) during the procedure of alternating warm and cold stimuli (thermal sensory limen, TSL); cold pain threshold (CPT) and heat pain threshold (HPT); mechanical detection threshold (MDT) for touch and vibration detection threshold (VDT); mechanical pain thresholds for pinprick (MPT) and pressure pain thresholds (PPTs); a stimulus-response-function for pinprick sensitivity (mechanical pain sensitivity, MPS) and dynamic mechanical allodynia (DMA) as well as pain summation to repetitive pinprick stimuli (wind-up ratio, WUR). All tests were performed on the dorsum of the foot and hand, except for PPT (sole, thenar) and VDT (medial malleolus, radial styloid process) on the right. For all parameters, negative (loss of function) and positive (gain of function) phenomena were assessed (Raputova et al., 2017). The definition of QST abnormalities were based on DFNS recommendations of Z-transformation in all QST variables except for PHS and DMA to compare the individual QST data between subjects regardless of sex-, age- or body-site differences (Baron et al., 2017; Maier et al., 2010). If the individual z-values were outside of the 95% confidence interval of the reference group (i.e. z-scores > 1.96 or < -1.96), the values were designated as absolute abnormalities. Z-scores of zero represent a value corresponding to the mean of the healthy control cohort, z-scores above '0' indicate a gain of function, that is, hyperaesthesia or hyperalgesia and z-scores below '0' indicate a loss of function, that is, hypoaesthesia or hypoalgesia (Baron et al., 2017).

PHS was transformed to a binary 0/2-variable: absence was coded as 0; presence was coded as +2. 1.96 SD of PHS

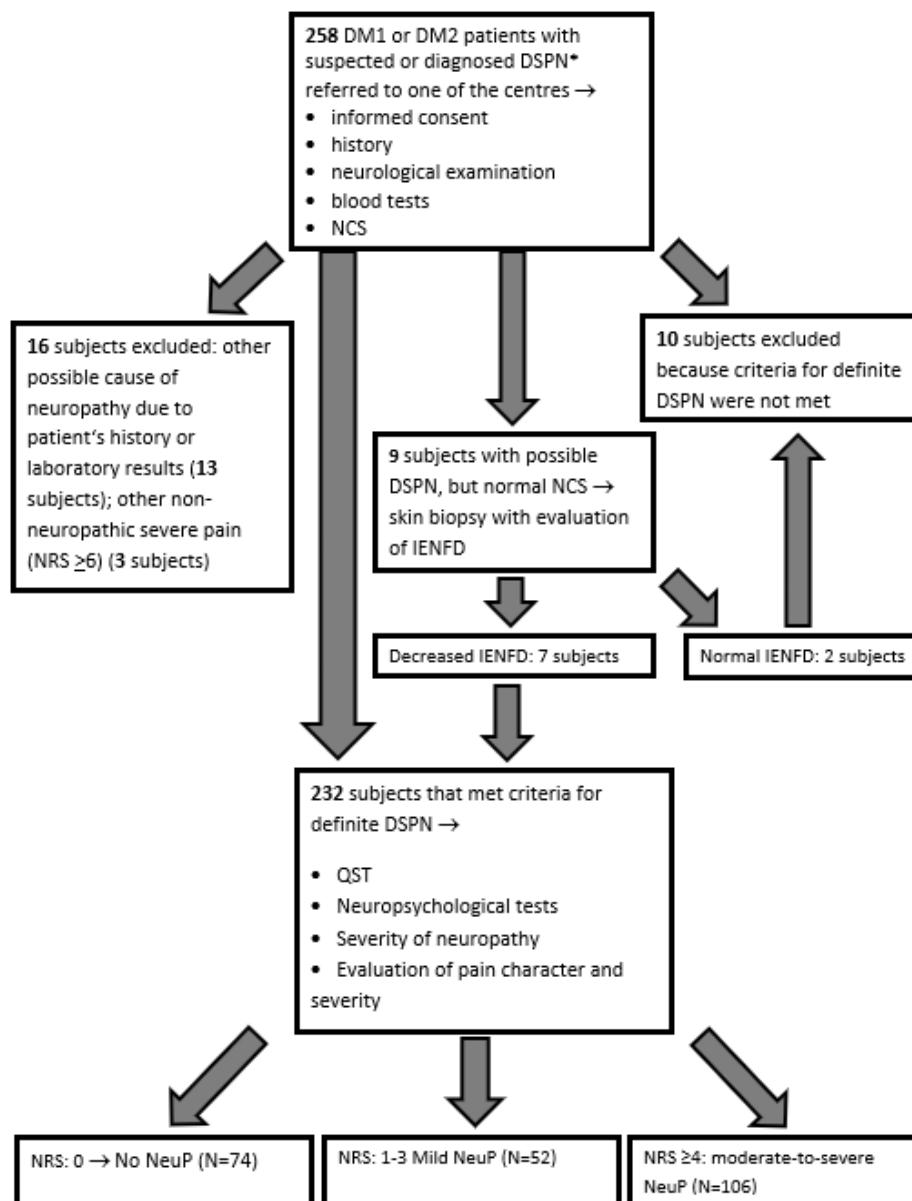


FIGURE 1 Flow diagram of study participant recruitment and the criteria used to subdivide the participants into subgroups. DM1, diabetes mellitus type 1; DM2, diabetes mellitus type 2; DSPN, diabetic symmetrical polyneuropathy; NCS, nerve conduction studies; nDSPN, non-painful diabetic symmetrical polyneuropathy; NeuP, neuropathic pain; NRS, numerical rating scale; pDSPN, painful diabetic symmetrical polyneuropathy; QST, quantitative sensory testing.

above or below the reference data is considered abnormal, except for the lower extremity in older males. DMA that occurred in a wide range of intensity values (0–100) was logarithmically transformed to a 0/2/3-variable representing the absence of DMA (coded as 0), DMA with average pain ratings below 1 (coded as +2) and DMA with average pain ratings between 1 and 100 (coded as +3) (Baron et al., 2017).

To stratify subjects according to QST results into predefined sensory phenotypes, a recently suggested algorithm (Vollert et al., 2017) was used, allocating patients into one of four sensory phenotypes: (a) loss of thermal and mechanical detection—‘SL’; (b) intact

sensory function, often combined with TH or allodynia –TH; (c) loss of thermal detection, but not mechanical detection, accompanied by MH or allodynia –MH; and (d) a largely normal sensory profile resembling that of healthy subjects—healthy sensory profile (Vollert et al., 2017).

2.3 | Statistical evaluation

Standard measures of summary statistics were applied to describe primary data; continuous parameters were

summarized as median (5th–95th percentile range). Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. All continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov–Smirnov test and by visualization of N-P plots. Chi-squared tests (for categorical variables) and the Kruskal–Wallis test with post hoc tests (for continuous variables) were used to examine differences between groups (HC, DM, nDSPN and pDSPN) and other categorical variables using IBM SPSS Statistics 27. Statistical significance for multiple comparisons was established using Bonferroni's correction.

3 | RESULTS

3.1 | Study participants

Of 502 patients with diabetes mellitus type 1 (DM1) or type 2 (DM2) with suspected or diagnosed DSPN, a total of 439 met the study eligibility criteria and were able to be examined with standardized QST protocol. Similarly, of 33 DM1 or DM2 patients without symptoms and signs of polyneuropathy, 23 of them with completely normal NCS were finally enrolled (Figure 1).

The cohort of all subjects included in the study in whom QST was evaluated and sensory profiles were established consisted of the following:

- 37 controls—HC group—(median: 55 years; min-max: 32–79 years; 15 men);
- 23 diabetic patients without neuropathy—DM group—(42; 22–72 years; 9 men);
- 219 patients with non-painful diabetic polyneuropathy—nDSPN group—(61; 21–87 years; 139 men);
- 220 patients with painful diabetic polyneuropathy—pDSPN group—(64; 24–85 years; 111 men).

Further demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1.

There were no differences between pDSPN and nDSPN patients in age, sex, degree of diabetes control, complications of diabetes or comorbidities. In comparison with the nDSPN patients, the pDSPN patients, in addition to higher scores in pain-related questionnaires (NPSI, GCPS) had significantly higher BMI, greater severity of neuropathy-related disability (ODSS, mTCNS) and higher neuropsychological scores reflecting depression (BDI II), anxiety (STAI Y) and catastrophising thinking (PCS). The DM group had lower median age and higher proportion of women, lower proportion of diabetic complications or comorbidities (diabetic nephropathy, arterial hypertension, dyslipidemia, ischemic coronary disease) compared with both neuropathic subgroups and lower BDI II and PCS

score (compared with pDSPN) and STAI Y2 (compared with both pDSPN and nDSPN).

3.2 | Quantitative sensory testing

When comparing all diabetic subgroups with painful and non-painful polyneuropathy and without polyneuropathy, the QST profiles looked very similar (Figure 2). Nevertheless, group comparisons revealed significant differences between all diabetic subgroups and healthy controls in all thermal thresholds (CDT = $p < 0.001$, WDT = $p < 0.01$, TSL = $p < 0.05$) and thermal pain thresholds modalities (CPT, HPT = $p < 0.05$) with the lowest median z-score values (the greatest loss, the highest thresholds) among diabetic subgroups in pDSPN and the highest z-score values (the least loss, the lowest thresholds) in DM (Table 2). Similar differences with the same trend towards the lowest z-score values in pDSPN and highest z-score values in DM subjects were disclosed also for mechanical pain thresholds (MPT and MPS = $p < 0.05$) and mechanical detection thresholds (MDT = $p < 0.05$, VDT = $p = 0.01$). We recalculated QST results after redefinition of nDSPN group divided into 'true' non-painful patients ($n = 179$) and 40 patients with very mild pain (NRS 1–3) and the results were almost the same (Table 1S).

The DM subgroup had significantly higher CPT, HPT and MPT z-scores in comparison with HC ($p = 0.02$, 0.002 and 0.02). PHS was detected in significantly higher proportions in all diabetic subgroups in comparison with healthy controls ($p < 0.006$); there was no significant difference in the frequency of DMA.

The relative number of patients affected by loss or gain of function was similar in painful and non-painful polyneuropathy subgroups (Figure 2b,c), with significantly higher proportion of patients with loss of function in CDT, WDT and TSL modalities and a higher proportion of patients with loss of function (and a lower proportion of patients with gain of function) in MPT in patients with painful compared with non-painful diabetic polyneuropathy (Table 3). The proportion of patients with pDSPN and nDSPN with loss of function, gain of function, both loss and gain of function abnormalities, and no abnormality are showed in Figure 2d. The proportion of pDSPN patients with isolated loss of function abnormality was significantly higher (60.0%) compared with nDSPN cases (38.8%; $p < 0.0063$). The frequency of sensory phenotypes derived from QST parameters was different in three diabetic patient subgroups (Figure 3). The frequency of the SL phenotype was significantly higher in painful diabetic neuropathy patients (41.8%), and lower in non-painful diabetic polyneuropathy subgroup (24.7%) and in diabetic patients without polyneuropathy (0.0%) than expected

TABLE 1 Summary of demographic, clinical and laboratory parameters related to diabetes. Parameters are summarized as median (5th–95th percentile range) and categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies

Parameters		Painful polyneuropathy (NRS ≥4)	Non-painful polyneuropathy (NRS <4)	Diabetes without polyneuropathy (NRS 0)	p	
		N = 220	N = 219	N = 23		
Age (years)		63.6 (41.0;77.3) ^a	61.1 (29.9;77.0) ^a	42.0 (23.4;60.9) ^b	<0.001	
Gender	Women	99 (45.0%) ^a	79 (36.1%) ^a	14 (60.9%) ^b	0.03	
	Men	121 (55%)	140 (63.9%)	9 (39.1%)		
BMI		30.0 (22.4;41.5) ^a	28.7 (21.7;38.2) ^b	28.1 (21.8;35.4) ^{ab}	0.02	
Type of diabetes	Type 1	36 (16.4%) ^a	72 (32.9%) ^b	10 (43.5%) ^b	<0.008	
	Type 2	184 (83.6%)	147 (67.1%)	13 (56.5%)		
Duration of diabetes (years)		10.0 (1.4;33.1) ^{ab}	14.0 (2.0;31.2) ^a	9.0 (2.0;24.8) ^b	0.02	
HbA1c (mmol/mol/[%])		65.5 (7.2) (39 (5.7); 92 (10.6))	57.0 (7.4) (39.0 (5.7); 83.1 (9.8))	52.5 (7.0) (37.1 (5.5); 83.7 (9.8))	0.23	
HbA1c (mmol/mol/[%])		Controlled: <42 mmol/ mol (<6.0%)	30 (13.6%)	24 (11.0%)	4 (17.4%)	0.54
Known retinopathy	No	193 (87.7%)	192 (87.7%)	23 (100.0%)	0.20	
	Yes	27 (12.3%)	27 (12.3%)	0 (0.0%)		
Diabetic nephropathy	No	176 (80.0%) ^a	189 (86.3%) ^a	23 (100.0%) ^b	0.02	
	Yes	44 (20.0%)	30 (13.7%)	0 (0.0%)		
Arterial hypertension	No	37 (16.8%) ^a	65 (29.7%) ^a	15 (65.2%) ^b	<0.001	
	Yes	183 (83.2%)	154 (70.3%)	8 (34.8%)		
Ischemic arterial disease of lower extremities	No	204 (92.7%)	206 (94.1%)	23 (100.0%)	0.24	
	Yes	16 (7.3%)	13 (5.9%)	0 (0.0%)		
Ischemic coronary disease	No	164 (74.5%) ^a	171 (78.1%) ^a	22 (95.7%) ^b	0.07	
	Yes	56 (25.5%)	48 (21.9%)	1 (4.3%)		
Cerebrovascular disease	No	207 (94.1%)	208 (95.0%)	23 (100.0%)	0.47	
	Yes	13 (5.9%)	11 (5.0%)	0 (0.0%)		
At least 1 macroangiopathic complication	No	145 (65.9%) ^a	157 (71.7%) ^{ab}	22 (95.7%) ^b	0.01	
	Yes	75 (34.1%)	62 (28.3%)	1 (4.3%)		
Dyslipidemia – at least 1 abnormality	No	69 (31.4%) ^a	83 (37.9%) ^a	14 (60.9%) ^b	0.01	
	Yes	151 (68.6%)	136 (62.1%)	9 (39.1%)		
Chronic alcoholism—women (>1 drink per day)	No	99 (100.0%)	79 (100.0%)	14 (100.0%)	1.00	
	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Chronic alcoholism—men (>2 drinks per day)	No	120 (99.2%)	138 (98.6%)	9 (100.0%)	0.99	
	Yes	1 (0.8%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)		
ODSS sum score (0–12)		1.0 (0.0;4.0) ^a	0.0 (0.0;2.0) ^b	0.0 (0.0;0.9) ^c	<0.001	
mTCNS—symptom score	Score of symptoms (0–18)	6.0 (2.0;17.0) ^a	0.0 (0.0;4.1) ^b	0.0 (0.0;1.0) ^b	<0.001	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Parameters		Painful polyneuropathy (NRS ≥ 4)	Non-painful polyneuropathy (NRS < 4)	Diabetes without polyneuropathy (NRS 0)	<i>p</i>
mTCNS—sensory test score	Score of sensory tests (0–15)	7.0 (0.0;15.0) ^a	3.0 (0.0;10.0) ^b	0.0 (0.0;2.9) ^c	<0.001
mTCNS sum score (0–33)	Sum score (0–33)	14.0 (3.9;29.0) ^a	4.0 (0.0;13.0) ^b	0.0 (0.0;3.8) ^c	<0.001
NPSI	Sum score	0.0 (0.0;71.4) ^a	0.0 (0.0;42.4) ^b	0.0 (0.0;0.0) ^b	<0.001
	Burning score	4.0 (0.0;10.0) ^a	0.0 (0.0;2.0) ^b	0.0 (0.0;1.8) ^b	<0.001
	Pressure score	0.0 (0.0;8.0) ^a	0.0 (0.0;0.0) ^b	0.0 (0.0;1.8) ^b	<0.001
	Attacks	2.0 (1.0;5.0) ^a	1.0 (1.0;1.0) ^b	1.0 (1.0;1.0) ^b	<0.001
	Evoked pain score	0.0 (0.0;6.0) ^a	0.0 (0.0;0.4) ^b	0.0 (0.0;0.9) ^b	<0.001
	Paresthesia/dysesthesia score	4.0 (0.0;10.0) ^a	0.0 (0.0;2.6) ^b	0.0 (0.0;0.0) ^b	<0.001
GCPS disability score		16.7 (0.0;80.0) ^a	0.0 (0.0;0.0) ^b	0.0 (0.0;0.0) ^b	<0.001
GCPS classification (0–4)		2.0 (1.0;4.0) ^a	0.0 (0.0;1.0) ^b	0.0 (0.0;1.0) ^b	<0.001
PCS sum score		16.0 (2.0;35.0) ^a	11.0 (2.0;26.0) ^b	12.0 (0.2;25.9) ^b	<0.001
BDI II		12.0 (3.0;27.0) ^a	7.5 (0.0;21.0) ^b	8.0 (1.0;19.3) ^b	<0.001
STAI Y1		40.0 (23.0;57.4) ^a	35.0 (22.0;53.0) ^b	35.0 (26.3;48.7) ^{ab}	<0.001
STAI Y2		41.0 (25.5;57.5) ^a	36.0 (22.8;52.5) ^b	35.0 (26.2;44.9) ^b	<0.001

Note: *p*-value represents the comparison of patients with different levels of pain (Kruskal-Wallis test for continuous variables and Pearson's chi-squared test for categorical variables); post-hoc tests: a, b, c—same letters marking the values of categories within a given row denote mutually statistically not different groups. Significant *p* values (*p* < 0.05) are indicated in bold type.

Abbreviations: BDI II, Beck Depression Inventory II; BMI, body mass index; GCPS, graded chronic pain scale; mTCNS, modified Toronto clinical neuropathy score; NPSI, neuropathic pain symptom inventory; ODSS, overall disability sum score; STAI Y, state-trait anxiety inventory Y form Y1 and Y2.

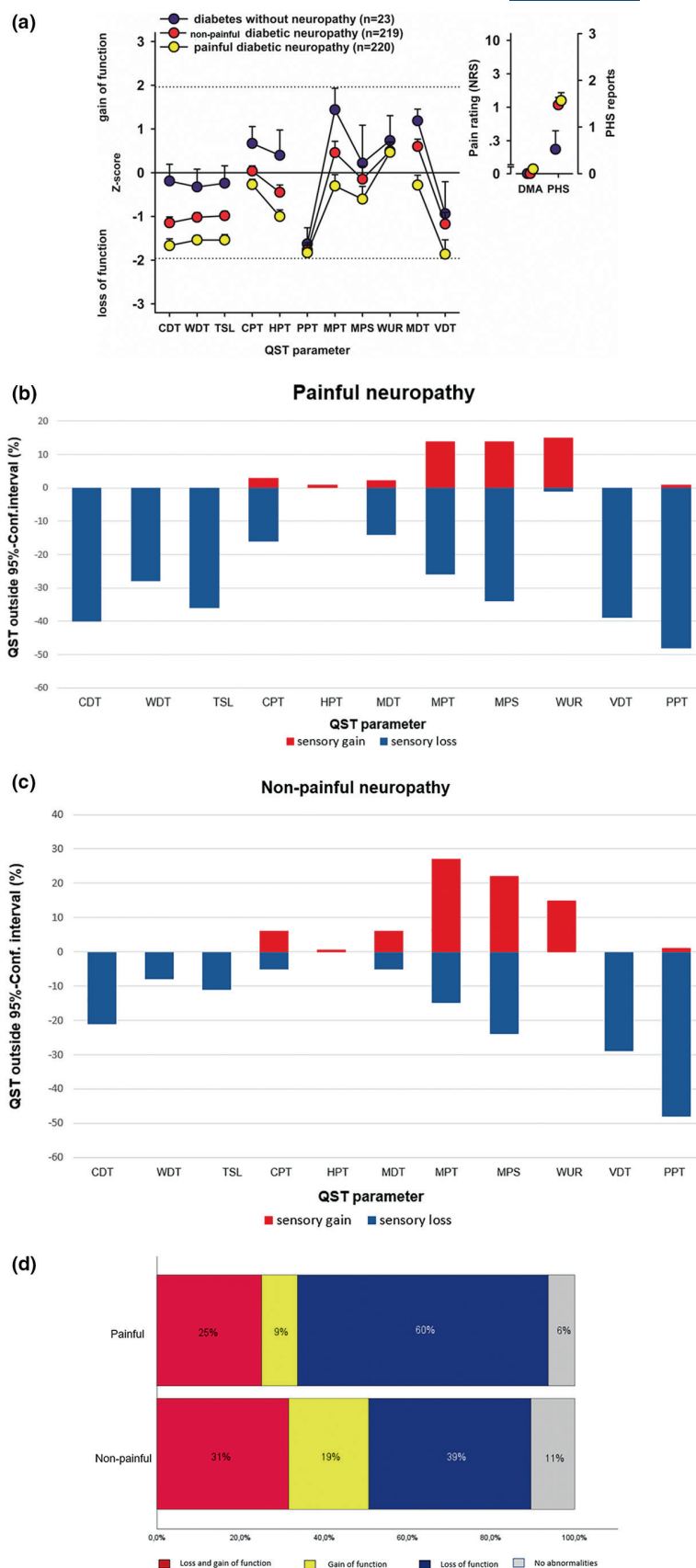
(*p* < 0.0042, corrected for number of comparisons). The TH phenotype was the most frequent pattern found in the DM subgroup (47.8%), less frequent in nDSPN patients (31.1%) and significantly lower than expected in pDSPN subgroup (18.2%). A similar tendency was disclosed in healthy patterns, found in 21.7% of DM patients, in 10.4% of nDSPN patients, and significantly lower than expected in 4.1% of pDSPN patients. The MH phenotype was present in approximately similar proportions in all diabetic subgroups (35.9% in pDSPN, 33.8% in nDSPN and 30.4% in DM subgroup).

QST sensory profiles were further compared between the pDSPN and nDSPN subgroups within predetermined sensory phenotypes (Figure 4). They look very similar in patients classified as SL and MH phenotypes, while more pronounced differences in mechanical pain thresholds (MPT and MPS) were seen in patients classified as TH phenotype, with higher mechanical pain thresholds and a trend towards lower MPS in painful diabetic polyneuropathy patients.

4 | DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In this cohort study comparing sensory profiles and phenotypes of large groups of diabetic patients with painful and non-painful diabetic polyneuropathy and in comparison with diabetic patients without polyneuropathy and healthy non-diabetic controls, we disclosed very similar QST profiles in all subtypes of diabetic patients. In addition, a minor but significant trend of increased hyposensitivity for the detection of both thermal and mechanical stimuli, and a higher proportion of loss-type abnormalities of thermal modalities was found in painful diabetic neuropathy compared with non-painful neuropathy. Accordingly, the SL phenotype was dominant in pDSPN patients. The proportion of 'gain of function' abnormalities and the frequency of thermal and mechanical hypersensitivity phenotypes were not able to disclose significant differences between painful and non-painful diabetic neuropathy subgroups.

FIGURE 2 (a) Quantitative sensory testing profiles from feet of diabetic patients with painful and non-painful polyneuropathy and without polyneuropathy. The sensory profile shows thermal detection thresholds (first block), pain thresholds (second block), MPTs (third block) and MDTs (fourth block), together with allodynia and presence of PHSs (small graphs). Presented mean z scores $\pm 95\%$ confidence interval revealed differences between diabetic subgroups in several QST parameters. (b, c) Abnormal value frequency of all patients with painful (b) and non-painful (c) diabetic polyneuropathy. (d) Proportion of patients with painful and non-painful diabetic polyneuropathy with loss of function, gain of function, both loss and gain of function abnormalities and no abnormality. CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; nDSPN, non-painful diabetic polyneuropathy; NRS, numerical rating scale; pDSPN, painful diabetic polyneuropathy; PHS, paradoxical heat sensation; PNP, polyneuropathy; PPT, deep pain sensitivity to blunt pressure; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.



The studies mixing patients subgroups with neuropathic pain in different aetiological subtypes of neuropathies revealed that sensory profiles and possibly

prevalent pain mechanisms may differ between these groups and thus studies focused on more homogeneous painful neuropathy patient cohorts are needed to

TABLE 2 Quantitative sensory testing (feet). Continuous parameters are summarized as median z-scores (5th–95th percentile range). Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies

Parameters	Healthy controls N = 37	Diabetes mellitus without polyneuropathy N = 23	Non-painful polyneuropathy N = 219	Painful polyneuropathy N = 220	p
QST parameters—Z-score					
CDT	−0.4 (−1.5;1.2) ^a	−0.3 (−1.5;1.4) ^a	−1.1 (−3.1;0.5) ^b	−1.6 (−3.3;0.2) ^c	<0.001
WDT	−0.6 (−2.3;0.5) ^{ab}	−0.5 (−1.7;1.5) ^a	−1.2 (−2.1;0.4) ^b	−1.7 (−2.6;0.0) ^c	<0.01
TSL	−0.5 (−2.0;0.8) ^a	−0.2 (−1.6;1.4) ^a	−1.1 (−2.2;0.3) ^b	−1.5 (−3.1;−0.1) ^c	<0.05
CPT	−0.2 (−1.1;1.5) ^{bc}	0.8 (−1.0;1.9) ^a	0.0 (−1.1;1.5) ^b	−0.7 (−1.1;1.6) ^c	<0.05
HPT	−0.9 (−1.9;1.3) ^a	0.2 (−1.4;3.3) ^b	−0.7 (−1.9;2.2) ^a	−1.5 (−2.0;1.4) ^c	<0.05
PPT	−0.6 (−2.8;0.9) ^a	−1.5 (−3.3;0.5) ^b	−1.8 (−3.5;0.3) ^b	−1.9 (−3.8;0.5) ^b	<0.05
MPT	0.6 (−2.0; 4.0) ^b	1.9 (−0.5; 2.6) ^a	0.7 (−3.3;3.1) ^b	−0.2 (−3.3; 3.0) ^c	<0.05
MPS	0.6 (−2.0;3.2) ^a	0.4 (−3.7;2.7) ^{abc}	0.1 (−3.8;3.2) ^b	−0.4 (−3.6;3.3) ^c	<0.05
WUR	0.2 (−1.1;1.9)	0.7 (−1.2;2.7)	0.2 (−1.5;3.3)	0.3 (−1.8;3.7)	0.720
MDT	1.2 (−0.3;2.0) ^{ab}	1.4 (0.4;2.0) ^a	0.9 (−2.0;2.0) ^b	0.0 (−4.2;1.8) ^c	<0.05
VDT	0.4 (−0.7;1.5) ^a	−0.2 (−3.7;1.0) ^{bc}	−0.8 (−5.6;1.4) ^b	−1.4 (−6.5;1.0) ^c	0.01
DMA	36 (97.3%)	23 (100.0%)	209 (95.4%)	199 (90.5%)	0.064
	Abnormal (present)	0	10 (4.6%)	21 (9.5%)	
PHS	33 (89.2%)	18 (78.3%)	108 (49.3%)	102 (46.4%)	<0.006
	Abnormal (present)	4 (10.8%)	5 (21.7%)	118 (53.6%)	

Note: p-value represents the comparison of diabetic patients without neuropathy and painful and non-painful diabetic patients (Kruskal–Wallis test for continuous variables and Pearsons chi-squared test for categorical variables); post-hoc tests: a, b, c—same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups. Significant p values ($p < 0.05$) are indicated in bold type.

Abbreviations: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; WUR, wind-up ratio; MPT, mechanical pain threshold; PPT, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold.

TABLE 3 Summary of QST abnormalities—comparison of painful and non-painful groups

Parameters		Painful polyneuropathy (NRS ≥ 4)	Non-painful polyneuropathy (NRS < 4)	<i>p</i>
		<i>N</i> = 220	<i>N</i> = 219	
CDT	Normal	132 (60.0%) ^a	176 (80.4%) ^b	0.01
	Gain	0 (0.0%) ^a	0 (0.0%) ^a	
	Loss	88 (40.0%) ^a	43 (19.6%) ^b	
WDT	Normal	158 (71.8%) ^a	204 (93.2%) ^b	0.009
	Gain	0 (0.0%) ^a	0 (0.0%) ^a	
	Loss	62 (28.2%) ^a	15 (6.8%) ^b	
TSL	Normal	141 (64.1%) ^a	196 (89.5%) ^b	0.008
	Gain	0 (0.0%) ^a	0 (0.0%) ^a	
	Loss	79 (35.9%) ^a	23 (10.5%) ^b	
CPT	Normal	219 (99.5%)	219 (100.0%)	0.99
	Gain	1 (0.5%)	0 (0.0%)	
	Loss	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
WPT	Normal	181 (82.3%)	197 (90.0%)	0.15
	Gain	6 (2.7%)	12 (5.5%)	
	Loss	33 (15.0%)	10 (4.5%)	
PPT	Normal	113 (51.4%)	112 (51.1%)	0.93
	Gain	3 (1.4%)	4 (1.8%)	
	Loss	104 (48.2%)	103 (47.1%)	
MPT	Normal	133 (60.5%) ^a	130 (59.4%) ^a	0.02
	Gain	30 (13.6%) ^a	56 (25.6%) ^b	
	Loss	57 (25.9%) ^a	33 (15.1%) ^b	
MPS	Normal	116 (52.7%)	120 (54.3%)	0.48
	Gain	30 (13.6%)	46 (38.7%)	
	Loss	74 (33.7%)	54 (24.7%)	
WUR	Normal	185 (84.1%)	186 (84.9%)	0.97
	Gain	33 (15.0%)	33 (15.1%)	
	Loss	2 (0.9%)	0 (0.0%)	
MDT	Normal	185 (84.1%)	194 (88.6%)	0.13
	Gain	5 (2.3%)	11 (5.0%)	
	Loss	30 (13.6%)	14 (6.4%)	
VDT	Normal	135 (61.4%)	155 (70.8%)	0.05
	Gain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Loss	85 (38.6%)	64 (29.2%)	
DMA	Absence	213 (94.1%)	218 (95.7%)	0.85
	Gain	7 (5.9%)	0 (0.0%)	
	Loss	0 (0.0%)	1 (4.3%)	

Note: *p*-value represents the comparison of patients with different levels of pain (Pearsons chi-squared test), post-hoc tests: a, b—same letters marking the values within a given row denote mutually statistically not different groups. Significant *p* values (*p* < 0.05) are indicated in bold type.

Abbreviations: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

decrease the diversity of included patients as a source of limitation of QST findings (Baron et al., 2012; Bordeleau et al., 2021; Forstenpointner et al., 2021; Üçeyler

et al., 2018). Üçeyler et al. (Üçeyler et al., 2018) analysed groups of painful and non-painful polyneuropathies and small fibre polyneuropathies (SFNs) of different

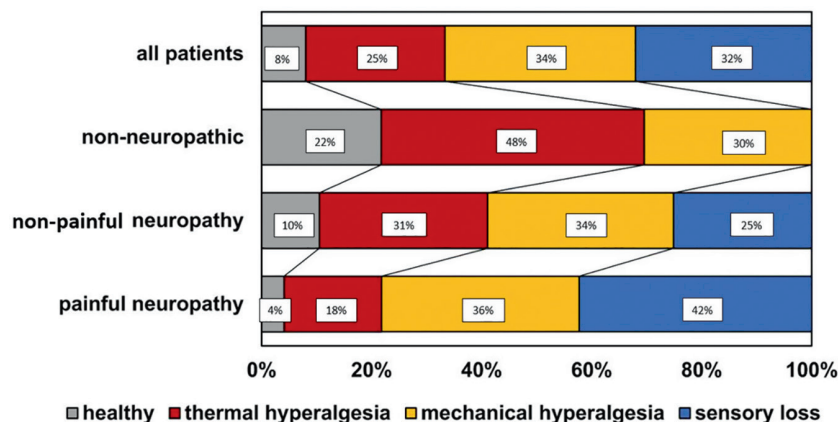


FIGURE 3 Phenotype frequencies in subgroups of diabetic patients.

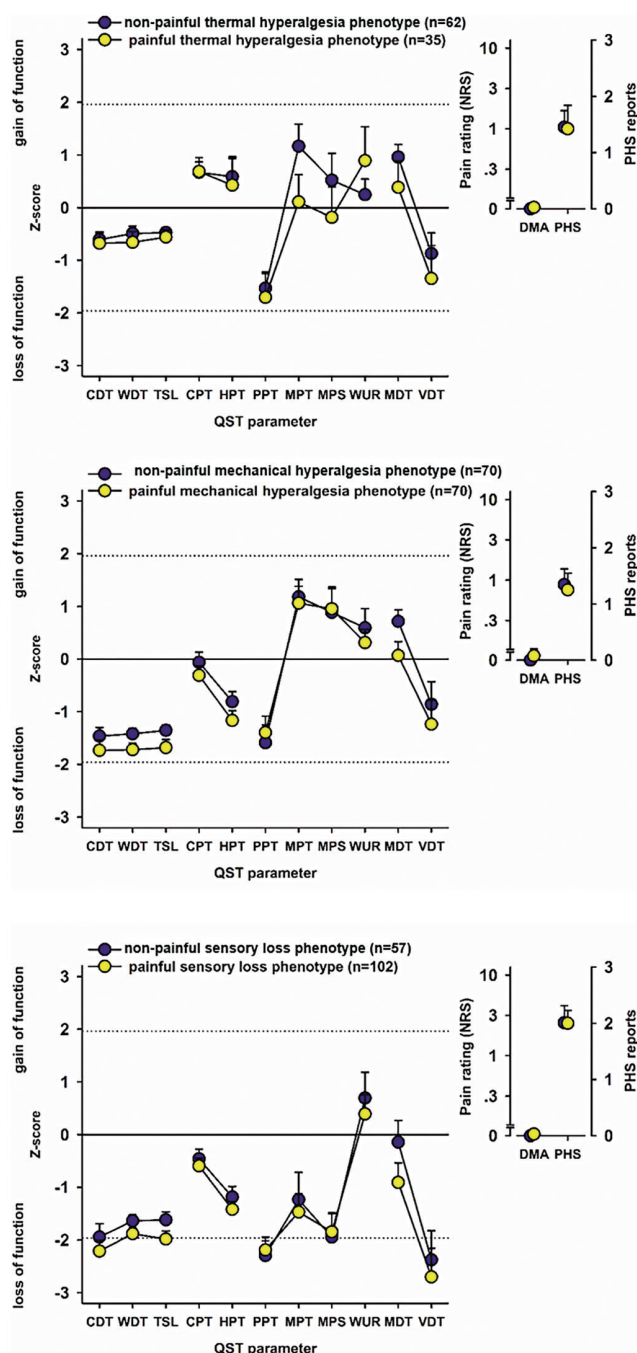


FIGURE 4 Quantitative sensory testing profiles from feet of diabetic patients with painful and non-painful polyneuropathy within predetermined sensory phenotypes. The sensory profile shows thermal detection thresholds (first block), pain thresholds (second block), MPTs (third block) and MDTs (fourth block), together with allodynia and presence of PHSs (small graphs). Presented mean z scores $\pm$ 95% confidence interval revealed differences between diabetic subgroups in several QST parameters. Sensory phenotypes of painful and non-painful diabetic polyneuropathy are compared in subgroups classified as thermal hyperalgesia (upper graph), mechanical hyperalgesia (middle graph) and sensory loss phenotypes (lower graph). CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; NRS, numerical rating scale; PHS, paradoxical heat sensation; PNP, polyneuropathy; PPT, deep pain sensitivity to blunt pressure; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

aetiology. The SL phenotype dominated in polyneuropathies while TH phenotypes prevailed in SFN. QST did not distinguish between polyneuropathies of different aetiology or painful and non-painful neuropathies regarding small fibre function but revealed higher mechanical pain ($p < 0.01$) and detection thresholds ($p < 0.05$) and lower MPS in the group of patients with painful neuropathies (Üçeyler et al., 2018).

It has already been shown that the diabetic polyneuropathy sensory phenotype is characterized by hyposensitivity to applied stimuli that was more marked in the moderate/severe NeuP group than in the mild NeuP or no NeuP groups (Raputova et al., 2017; Themistocleous et al., 2016). The greatest loss of especially thermoalgesic function is in concordance with the concept of the pathophysiology of peripheral neuropathic pain with a lesion or disease of thermoalgesic small fibres being a prerequisite for a definite diagnosis of neuropathic pain. In addition,

painful diabetic neuropathy patients also showed a greater loss of mechanical and vibration detection functions, supporting the assumption that painful diabetic neuropathy represent cases with more severe neuropathy. Loss of function of all sensory modalities are, however, also present in non-painful diabetic neuropathy with significant overlap with painful cases that prevent predicting the development of neuropathic pain and sometimes even discriminating between painful and non-painful neuropathy patients on a group level.

In response to the limited ability of QST to differentiate between painful and non-painful conditions (Forstenpointner et al., 2021), a lively discussion ensued on the value of QST to differentiate non-painful and painful conditions and to offer insight into mechanisms of the pathophysiology of neuropathic pain leading to tailored mechanism-based pharmacotherapy (Bordeleau et al., 2021; Schmelz, 2021a, 2021b; Vollert et al., 2021; Vollert & Schmelz, 2021). A dissonance between evoked and spontaneous pain, symptoms and signs and laboratory tests and patient-reported impressions are the key aspects that have been discussed (Vollert & Schmelz, 2021).

One of the key questions is whether pain directly affects sensory profiles. Gain of function abnormalities and the irritable nociceptor phenotype were found in a small proportion of patients with painful diabetic polyneuropathy: in 6.3% by Themistocleous et al. (Themistocleous et al., 2016) and in 14.6% by Raputova et al. (Rapunova et al., 2017). A recent multicentre study in different painful and non-painful peripheral and central conditions revealed overall very similar sensory profiles in patients with and without spontaneous pain (Forstenpointner et al., 2021). Furthermore, it revealed the presence of hyperalgesia and allodynia in patients with central and peripheral lesions of the somatosensory system not reporting spontaneous pain. This shows that symptoms and signs of hypersensitivity may not necessarily coincide and that painful and non-painful neuropathic conditions may mechanistically blend into one another. Interestingly, hypoalgesia was more pronounced in painful polyneuropathy, whereas hyperalgesia was more frequent in painful mononeuropathies (compared with non-painful conditions) (Forstenpointner et al., 2021). Our results in a more homogenous cohort of diabetic polyneuropathy patients are similar: the proportion of 'gain of function' abnormalities of thermoalgesic and mechanoalgesic modalities including the proportion of DMA are similar in painful and non-painful diabetic polyneuropathy subgroups. The sensory profiles within the frames of predefined sensory phenotypes again shows very similar pattern in both non-painful and painful diabetic polyneuropathy patients (see Figure 4).

Interestingly, we found higher mechanical pain thresholds and a trend towards lower MPS in the group of patients with pDSPN, which is surprising, but similar to the differences between painful and non-painful polyneuropathies of different origin as published by Üçeyler et al. (Üçeyler et al., 2018). Moreover, this difference is particularly expressed in a subgroup classified as a TH phenotype, which is probably due to a definition of predefined phenotypes (see Figure 4). Even more interestingly, the DM subgroup displayed significantly higher z-scores of CPT, HPT and MPT in comparison with the HC subgroup, and TH phenotype was the most frequent pattern found in almost half of DM patients (47.8%). Similar hypersensitivity was shown using intracutaneous electrical stimulation of C-fibres and scanning the axon reflex mediated flare in diabetic patients without polyneuropathy (Krämer, Schmelz, et al., 2004). We may speculate that patients with DM might represent a 'precondition' of DSPN, clinically asymptomatic but with ongoing subclinical processes (inflammation) leading to thermal (and mechanical) sensitisation. If PNP progresses, nerve degeneration becomes more and more important so there is little indication for TH anymore in QST.

These findings ignite discussion on the possibilities and limitations of QST within the larger picture of the relationship between nociception and pain and will promote further debate on the divergent perspectives and conceptual approaches leading to the currently available tools and possibly identifying the need for new developments (Vollert et al., 2021; Vollert & Schmelz, 2021).

The small size and relative youth of the DM patient cohort compared with the much larger nDSPN and pDSPN cohorts is a limitation of this study. We found it very difficult to collect reasonably larger DM cohorts with ages comparable with that of the DSPN cohorts, as most subjects with an established diagnosis of DM and no clinical symptoms or signs of polyneuropathy displayed at least some subclinical EMG abnormalities. We believe that our statistical analysis took these limitations into account.

To define the painful diabetic polyneuropathy subgroup (i.e. chronic ongoing definite neuropathic pain) we chose a NRS cut-off value of >4 and also criteria for probable or definite NeuP. Those diabetic polyneuropathy patients who did not comply with this criteria formed the non-painful nDSPN group with no neuropathic pain (including a small proportion of patients with NRS 1–3—i.e. mild pain). We used this definition of the pDSPN group because previous analyses showed that the sensory profiles of these mild pain cases are close to those of non-painful cases and different from moderate-to-severe ('true') painful cases. Moreover, in patients with low NRS scores (i.e. 1–3), it is frequently difficult to distinguish between true pain and other positive sensory symptoms,

such as paresthesias or dysesthesias. An additional calculation of the differences in QST parameters using the redefined non-painful group (after excluding ‘mild pain’) showed practically the same results (Table 1S).

In conclusion, QST profiles and phenotypes in diabetic polyneuropathy show very similar and overlapping patterns in painful and non-painful patients with a trend towards more severe loss of both thermal and mechanical sensory modalities in painful patients. These findings support the theory that painful diabetic polyneuropathy might be the ‘worse’ or ‘more progressed’ type over non-painful and reflect the ability of QST to detect small fibre neuropathy as a key element in the diagnosis of neuropathic pain (Schmelz, 2021a). QST analysis of hypersensitivity abnormalities in patients with painful and non-painful diabetic polyneuropathy currently adds limited support to understanding the pathophysiology of spontaneous neuropathic pain, which probably reflects diverse mechanisms of chronic ongoing pain and acutely evoked pain. Signs of thermal and mechanical hypersensitivity in diabetic patients without polyneuropathy needs further confirmation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J. Raputova wrote the original manuscript; was involved in the literature review, data collection, data interpretation and data analysis; prepared most of the graphs; contributed to drafting the article and reviewed/edited the manuscripts. J. Vollert was involved in the calculation of prototypic sensory phenotypes; suggested and prepared some of the graphs; contributed to drafting the article and reviewed/edited the manuscripts. A. Rajdova, I. Srotova, C. Reborn, N. Üçeyler, F. Birklein and C. Sommer researched data, discussed the results and commented on the manuscript. E. Vlckova contributed to the study design, data acquisition, data interpretation, data analysis, drafting the article and reviewing/editing the manuscript. J. Bednarik designed the study, interpreted data and co-wrote the original manuscript. As a guarantor of this work, he had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors substantially contributed to the study design and data acquisition or to data analysis and interpretation, contributed to drafting or editing the article, discussed the results and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

Thanks to Anne Johnson (US/CZ) for English-language editing. This work was supported by the Central European Institute of Technology project no. CZ.1.05/1.1.00/02.0068 from the European Regional Development Fund; by specific research project no. MUNI/A/1144/2021 provided

by Masaryk University Brno; by the Ministry of Health of the Czech Republic project for conceptual development in research organizations, ref. no. 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic) and by the European Commission (602133-ncRNAPain).

FUNDING INFORMATION

This work was supported by the Central European Institute of Technology project no. CZ.1.05/1.1.00/02.0068 from the European Regional Development Fund; by the Specific research project no. MUNI/A/1144/2021 provided by Masaryk University Brno; by the Ministry of Health of the Czech Republic project for conceptual development in research organizations ref. no. 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic); and by the European Commission (602133-ncRNAPain).

The nine authors of this publication are members of the European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870,177.

CONFLICT OF INTEREST

Jan Vollert received consulting fees from Caspar, Vertex Pharmaceuticals and Embody Orthopaedics, outside of the submitted work. Other authors have no conflict of interest to declare.

ORCID

Josef Bednarik  <https://orcid.org/0000-0001-7420-2383>

REFERENCES

- Baron, R., Forster, M., & Binder, A. (2012). Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: A first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurology*, 11, 999–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70189-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70189-8)
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N. B., Haanpää, M., Hansson, P., Hüllemann, P., Jensen, T. S., Freynhagen, R., Kennedy, J. D., Magerl, W., Mainka, T., Reimer, M., Rice, A. S. C., Segerdahl, M., Serra, J., ... Treede, R. D. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158, 261–272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000753>
- Baumgartner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H. C., & Treede, R. D. (2002). Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*, 96, 141–151. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00438-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00438-9)
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). *Beck Depression Inventory-II* (2nd ed.). Psychological corporation. <https://doi.org/10.1037/t00742-000>
- Bordeleau, M., Barron, D., Léonard, G., & Backonja, M. (2021). Realignment the role of quantitative sensory testing in sensory profiling of patients with and without neuropathic pain. *Pain*, 162, 2780. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002378>
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E.,

- Grisart, J., & Boureau, F. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024>
- Bril, V., Tomioka, S., Buchanan, R. A., & Perkins, B. A. (2009). Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic Medicine*, 26, 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02667.x>
- Demant, D. T., Lund, K., Vollert, J., Maier, C., Segerdahl, M., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., & Sindrup, S. H. (2014). The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, doubleblind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*, 155, 2263–2273. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.014>
- Fields, H. L., Rowbotham, M., & Baron, R. (1998). Postherpetic neuralgia: Irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Disease*, 5, 209–227. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0204>
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157, 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Forstenpointner, J., Ruscheweyh, R., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E. K., Finnerup, N. B., Freynhagen, R., Gierthmühlen, J., Hansson, P., Jensen, T. S., Maier, C., Rice, A. S. C., Segerdahl, M., Tölle, T., Treede, R. D., & Vollert, J. (2021). No pain, still gain (of function): the relation between sensory profiles and the presence or absence of self-reported pain in a large multicenter cohort of patients with neuropathy. *Pain*, 162, 718–727. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002058>
- Haroun, O. M. O., Vollert, J., Lockwood, D. N., Bennett, D. L. H., Pai, V. V., Shetty, V., Wakade, A. V., Khodke, A. S., Schilder, A., Pfau, D., Enax-Krumova, E. K., Maier, C., Treede, R. D., & Rice, A. S. C. (2019). Clinical characteristics of neuropathic pain in leprosy and associated somatosensory profiles: a deep phenotyping study in India. *PAIN Reports*, 4, e743. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000743>
- Krämer, H. H., Schmelz, M. R., Birklein, F., & Bickel, A. (2004). Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes*, 53, 769–774. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.769>
- Maier, C. A., Baron, R., Tölle, T. R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Flor, H., Geber, C., Hüge, V., Krumova, E. K., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwarz, A., Sommer, C., ... Treede, R. D. (2010). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 150, 439–450. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.002>
- Merkies, I., Schmitz, P., van der Meche, F., Samijn, J., van Doorn, P., & Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. (2002). Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 596–601. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.596>
- Phillips, T. J., Brown, M., Ramirez, J. D., Perkins, J., Woldeamanuel, Y. W., Williams, A. C., Orengo, C., Bennett, D. L., Bodi, I., Cox, S., Maier, C., Krumova, E. K., & Rice, A. S. (2014). Sensory, psychological, and metabolic dysfunction in HIV-associated peripheral neuropathy: a cross-sectional deep profiling study. *Pain*, 155, 1846–1860. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.06.014>
- Raputova, J., Srotova, I., Vlckova, E., Sommer, C., Üçeyler, N., Birklein, F., Rittner, H. L., Rebhorn, C., Adamova, B., Kovalova, I., Kralickova Nekvapilova, E., Forer, L., Belobradkova, J., Olsovsky, J., Weber, P., Dusek, L., Jarkovsky, J., & Bednarik, J. (2017). Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain*, 158(12), 2340–2353. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>
- Schmelz, M. (2021a). Reply to Vollert. *Pain*, 162, 1274–1275. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002135>
- Schmelz, M. (2021b). What can we learn from the failure of quantitative sensory testing? *Pain*, 162, 663–664. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002059>
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1–Y2)*. Consulting Psychologists Press.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Shillo, P. R., Lees, J. G., Selvarajah, D., Orengo, C., Tesfaye, S., Rice, A. S. C., & Bennett, D. L. H. (2016). The Pain in Neuropathy Study (PiNS): A cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*, 157, 1132–1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>
- Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., & Campbell, J. N. (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*, 38, 397–421. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020619>
- Üçeyler, N., Vollert, J., Broll, B., Riediger, N., Langjahr, M., Saffer, N., Schubert, A. L., Siedler, G., & Sommer, C. (2018). Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain*, 159, 1867–1876. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001287>
- Vollert, J., Forstenpointner, J., Enax-Krumova, E. K., Gierthmühlen, J., Tölle, T., Treede, R. D., & Baron, R. (2021). The need for previous knowledge does not render quantitative sensory testing a “failure” but part of a larger picture of the relationship between nociception and pain. *Pain*, 162, 1273–1274. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002138>
- Vollert, J., Maier, C., Attal, N., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E. K., Finnerup, N. B., Freynhagen, R., Gierthmühlen, J., Haanpää, M., Hansson, P., Hüllemann, P., Jensen, T. S., Magerl, W., Ramirez, J. D., Rice, A. S. C., Schuh-Hofer, S., Segerdahl, M., Serra, J., ... Baron, R. (2017). Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*, 158, 1446–1455. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000935>
- Vollert, J., & Schmelz, M. (2021). Reply to Bordeleau et al. *Pain*, 162, 2780. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002377>

Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F., & Dworkin, S. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50, 133–149. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90154-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90154-4)

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Raputova, J., Rajdova, A., Vollert, J., Srotova, I., Rebhorn, C., Üçeyler, N., Birklein, F., Sommer, C., Vlckova, E., & Bednarik, J. (2022). Continuum of sensory profiles in diabetes mellitus patients with and without neuropathy and pain. *European Journal of Pain*, 26(10), 2198–2212. <https://doi.org/10.1002/ejp.2034>

Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J. A-waves increase the risk of developing neuropathy. Brain Behav. 2017;7(8):e00760. doi:10.1002/brb3.760

Tato systematicky řeší dlouhodobě nejasnou otázku klinického významu méně často hodnoceného elektrofyziologického parametru (tzv. A-vlny) u osob s jinak normálním elektromyografickým (EMG) vyšetřením.

Cílem studie je zhodnotit prognostický význam A-vlny. Konkrétně posuzuje, zda jejich výskyt jako izolované abnormity při jinak normálním EMG nálezů predikuje budoucí vývoj širších abnormit elektrofyziologického nálezů.

Analýza je založena na retrospektivním hodnocení 327 pacientů, kteří podstoupili opakované EMG vyšetření ve stejné laboratoři. Do souboru byli zařazeni jedinci s iniciálním nálezem A-vln na periferním nervu bez dalších abnormit. U těchto pacientů byl následně hodnocen výskyt patologických změn při kontrolním vyšetření s odstupem přibližně dvou let.

Výsledky ukazují, že přítomnost A-vln jako izolované elektrofyziologické abnormity je spojena se signifikantně vyšším rizikem budoucího rozvoje dalších EMG abnormalit. Tyto výsledky tak jednoznačně potvrzují A-vlnu jako časný projev periferně neurogení dysfunkce v dané distribuci.

ORIGINAL RESEARCH

A-waves increase the risk of developing neuropathy

Iva Srotova¹ | Eva Vlckova¹  | Ladislav Dusek² | Josef Bednarik¹¹Department of Neurology, Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic²Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic**Correspondence**Eva Vlckova, Department of Neurology, Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic.
Email: evlckova@email.cz**Funding information**

The Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, Grant/Award Number: SVMUNI/A/1072/2015; Ministry of Health of the Czech Republic, Grant/Award Number: MH CZ – DRO, FNBr, 65269705

Abstract**Introduction:** A-waves, which are observed following the M-wave during motor nerve conduction studies (NCS), are late responses that are frequently found in many types of neurogenic disorders. However, A-waves are also common in healthy individuals, where their significance remains unclear. The aim of this study was to examine whether the occurrence of A-waves does in fact represent an increased risk for the future development of changes upon NCS or needle electromyography (EMG) in the corresponding nerve.**Methods:** Nerve conduction studies/needle electromyography findings at control examination were evaluated in relation to the occurrence of initial A-waves in 327 individuals who had undergone repeated NCS/EMG examination and exhibited normal initial findings, with or without the occurrence of A-waves as the only acceptable abnormality.**Results:** The odds ratio, which reflects the predictive power of the occurrence of A-waves at the initial testing for the development of an abnormality (neuropathy or radiculopathy) at the follow-up examination, ranged from 2.7 ($p = .041$) in the tibial nerve and 3.9 ($p = .034$) in peroneal one, to 30.0 ($p = .002$) in the ulnar nerve.**Conclusions:** A-waves constitute an initial abnormality in all nerves, and they may be predictive for the future development of broader NCS/EMG abnormalities in the corresponding nerve.**KEYWORDS**

A-wave, electromyography, F-wave, late response, nerve conduction study, neurography, neuropathy

1 | INTRODUCTION

A-wave is a common late response, i.e., a response that can be identified following the compound muscle action potential (CMAP, M-wave) during routine motor nerve conduction studies (NCS) (Bischoff, 2002). In general, several types of late responses can be differentiated based on their latency, amplitude, stability, the stimulus intensity necessary to elicit the response, the consistency of the occurrence and the possibility to block them using double stimulation (Bischoff, 2002). Some of these late responses are physiological (H-reflex and F-waves), whereas others are usually considered to be a sign of some underlying

pathology (A-waves). A-waves are characterized by a constant shape and latency upon repeated stimulation (the variation of their onset latency is usually less than 1.5 ms) and, in most cases, a low amplitude (Figure 1). The number of A-waves increases with an increasing stimulus intensity, whereas the latency does not change. They are frequently found in many neurogenic disorders, including demyelinating neuropathies, axonal neuropathies, focal mononeuropathies, radiculopathies, and motor neuron diseases (Andersen, Stålberg, & Falck, 1997; Bischoff, Stålberg, Falck, & Pukša, 1996; Kornhuber, Bischoff, Mentrup, & Conrad, 1999; Pukša, Stålberg, & Falck, 2003; Rowin & Meriggioli, 2000) but they are also common in healthy individuals,

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2017 The Authors. *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals, Inc.

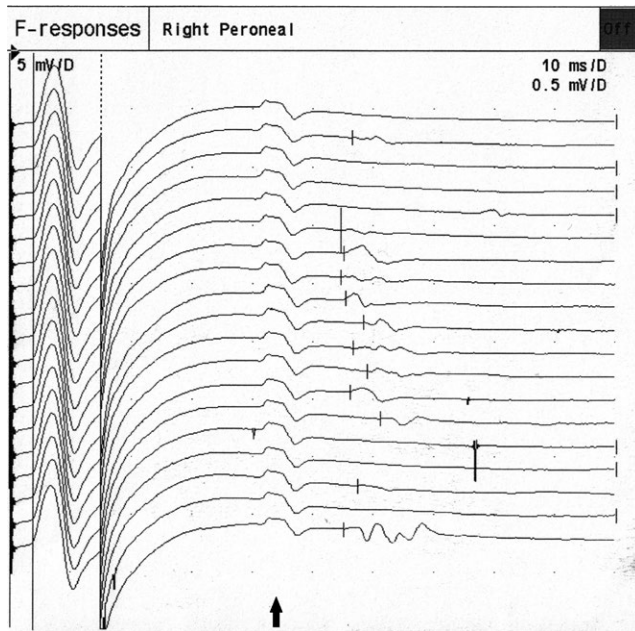


FIGURE 1 A-waves (marked by black arrow) occurring between M-wave and F-wave in peroneal nerve in a healthy volunteer. Constant shape with minimal variability of the onset latency can be seen

mainly in the lower extremities (Bischoff et al., 1996; Pukša et al., 2003; Rowin & Meriggioli, 2000). In the study published by Pukša et al. (2003), A-waves were found in 25% of the tibial nerves studied and in 14% of the peroneal nerves in a group of otherwise healthy subjects (Pukša et al., 2003). The frequency of A-waves in their study increased with age. Therefore, the authors hypothesize that A-waves may be related to normal age-related mild neuropathic changes of alpha motor neurons (Pukša et al., 2003). A-waves thus seem to represent an initial peripheral nerve abnormality. It is, however unclear, if their presence increases the risk of development of more pronounced neuropathy in future, which—according to our knowledge—has not been studied yet.

The aim of this study was to examine whether the occurrence of supramaximally stimulated A-waves, which were recorded as the only abnormality in routine F-wave studies, might predict an increased probability for the development of other electrophysiological abnormalities in the respective nerve.

2 | METHODS

2.1 | Patients

The occurrence of A-waves was studied retrospectively in the records of EMG/NSC examinations from patients/healthy controls performed in the electrophysiological laboratory of University Hospital Brno (which represents the biggest neuromuscular center in the Czech Republic). The use of these data for this study was approved by the Institutional Ethics Committee. Initially, one examiner (IŠ) went through all the records from the period between 2006 and 2015, and selected the patients/controls, complying with following inclusion criteria: (i) normal initial NCS and needle EMG, with or without the

occurrence of A-waves as the only acceptable abnormality, and (ii) re-examination of the same peripheral nerve within 12–60 months. In the next step, clinical records of all the selected patients/controls were checked and individuals suitable for further analysis were selected based on the following exclusion criteria: (i) known risk factors for peripheral neuropathy (e.g., diabetes mellitus, chronic alcohol abuse, uremia, and thyroid dysfunction) and (ii) acute sensory symptoms (with the duration of few days, possibly related to acute neuropathies, e.g., Guillain-Barre syndrome—only two patients otherwise complying with the inclusion criteria, were excluded for this reason). The majority of the individuals (102) were healthy volunteers who were examined for the purposes of several other studies. In addition, patients with no objective signs of peripheral neuropathy but with various other types of complaints (mainly subacute or chronic sensory symptoms in the upper or lower extremities [91], unexplained fatigue [47] and/or pain radiating from the cervical/lumbar spinal cord to the upper/lower extremities [87]) who had undergone re-evaluation for the same or different reasons were included in the analysis. All these individuals (as well as the healthy volunteers) showed normal clinical neurological examination (including the evaluation of muscle strength using the MRC scale, the examination of deep tendon reflexes and sensitivity to touch, pinprick, vibration, and statesthesia and kinesthesia). The only acceptable deviation from the fully normal clinical status was the decrease (but not the absence) of Achilles tendon reflex, which was found in about one-third of all the individuals included (Table 3 and 4). Using the above-mentioned inclusion/exclusion criteria, a total of 815 motor nerves (median, ulnar, peroneal, and tibial) from 327 individuals (131 males and 194 females; mean age 50.3 ± 10.7 years) were further investigated for the presence of A-waves and development of abnormalities at control examination (Table 1 and 2), with a mean interval between examinations of 26.6 ± 14.2 months.

2.2 | Electrophysiological examination

Electrophysiological examinations were performed using a Keypoint Dantec type II or IV electromyography system (Dantec, Skovlunde, Denmark). Routine motor nerve conduction studies of the median, ulnar, peroneal, and tibial nerves, including 20 consecutive F-waves and needle EMG from related muscles, were performed using standard protocols, and were processed relative to our own reference values, which are based on age and height (Kadanka, Bednarik, & Vohanka, 1994) and are similar to the reference values published by Kimura (Kimura, 2013). We used standard silver/silver chloride surface electrodes (10 mm in diameter), with the active electrode placed on the belly of the muscle and the reference electrode positioned on a muscle tendon. Electrical stimulation was performed at the distal stimulation site (80 or 100 mm proximal to the active electrode in the upper or lower extremities) using repetitive stimulation at a frequency of 1 Hz, a duration of 0.2 ms (for each stimuli) and a supramaximal intensity of 10%–15% above the level needed to elicit a maximal M-response. Patients remained fully relaxed during the examination.

Late responses were recorded in each motor nerve when stimulated at the wrist (median or ulnar) or the ankle (peroneal or tibial). The

TABLE 1 Occurrence of A-waves and its influence on the future development of NCS/EMG abnormalities in the median and ulnar nerves

Characteristics ^a	Median nerves (N = 188)			Ulnar nerves (N = 190)		
Interval between 1st and 2nd examination (months)	27.5 (12.0; 60.0)			27.0 (12.0; 60.0)		
Nerves with A-waves (initial examination)	4 (2.1%)			4 (2.1%)		
	Nerves with initial A-waves (N = 4)	Nerves without initial A-waves (N = 184)	p ^b	Nerves with initial A-waves (N = 4)	Nerves without initial A-waves (N = 186)	p ^b
Abnormality at 2nd examination	2 (50.0%)	28 (15.2%)	.120	2 (50.0%)	6 (3.2%)	.009
Types of abnormality at 2nd examination						
ALS	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	2 (1.1%)	
PNP	1 (25.0%)	1 (0.5%)		0 (0.0%)	2 (1.1%)	
Radiculopathy C8	1 (25.0%)	1 (0.5%)	.014 ^c	0 (0.0%)	1 (0.5%)	.429 ^c
CTS	0 (0.0%)	26 (14.1%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ulnar nerve entrapment neuropathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)		2 (50.0%)	1 (0.5%)	

^aAbsolute and relative frequencies for categorical variables and median and min–max range for continuous variables.

^bFisher's exact test for categorical variables; Mann–Whitney test for continuous variables and scores.

^cStatistical significance for the difference in the incidence of a particular abnormality at the 2nd examination between nerves with and without A-waves at the initial examination.

Bold values are statistically significant.

TABLE 2 Occurrence of A-waves and its influence on the future development of NCS/EMG abnormalities in the peroneal and tibial nerves

Characteristics ^a	Peroneal nerves (N = 212)			Tibial nerves (N = 224)		
Interval between 1st and 2nd examination (months)	20.0 (12.0; 60.0)			20.5 (12.0; 60.0)		
Nerves with A-waves (initial examination)	21 (9.9%)			70 (31.3%)		
	Nerves with initial A-waves (N = 21)	Nerves without initial A-waves (N = 191)	p ^b	Nerves with initial A-waves (N = 70)	Nerves without initial A-waves (N = 154)	p ^b
Abnormality at 2nd examination	4 (19.0%)	11 (5.8%)	.047	10 (14.3%)	9 (5.8%)	.067
Types of abnormality at 2nd examination						
ALS	0 (0.0%)	2 (1.0%)		0 (0.0%)	2 (1.3%)	
PNP	3 (14.3%)	6 (3.1%)	.999 ^c	6 (8.6%)	6 (3.9%)	.353 ^c
Radiculopathy L5	1 (4.8%)	3 (1.6%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Radiculopathy S1	0 (0.0%)	0 (0.0%)		4 (5.7%)	1 (0.6%)	

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; PNP, polyneuropathy.

^aAbsolute and relative frequencies for categorical variables and median and min–max range for continuous variables.

^bFisher's exact test for categorical variables; Mann–Whitney test for continuous variables and scores.

^cStatistical significance for the difference in the incidence of a particular abnormality at the 2nd examination between nerves with and without A-waves at the initial examination.

Bold values are statistically significant.

presence of A-waves at initial examination was evaluated from the NCS records by single observed (EV) experienced in clinical neurophysiology and blinded to the findings at follow-up and patients/controls clinical status. A-waves were considered present if they fulfilled the following criteria: constant shape and latency (with a chronodispersion under 0.5 ms) and present in at least 40% of the recorded responses. Similar to previous studies (Bischoff et al., 1996; Pukša et al., 2003), A-waves were considered to be a group of late responses that were different from F-waves and the H-reflex and were not further classified based on their pathophysiological mechanisms. In addition, compound muscle action potentials (CMAPs), motor nerve conduction velocities (NCVs), distal

motor latencies (DML), minimum F-wave latencies and needle EMG findings in related muscles were also noted at both the initial and follow-up examination using previously described methods (Kadanka et al., 1994). These parameters and their intertrial change were analyzed statistically to establish a possible relationship with the presence of A-waves.

2.3 | Statistical methodology

Standard descriptive statistics were applied in the analysis, which included the median, and the min–max range for continuous variables and the absolute and relative frequencies for categorical variables.

The statistical significance of differences between the groups of patients was assessed using a nonparametric Mann–Whitney *U* test and the Kruskal–Wallis test for continuous variables. Chi-squared test and Fisher's exact test were applied to categorical variables. The predictive power of the occurrence of A-waves at first examination with the development of an abnormality at second examination was quantified using the odds ratio (OR) and 95% confidence interval. Estimates of OR were performed using logistic regression models. The analysis was performed using SPSS 22.0.0.1 software (IBM Corporation, 2014).

3 | RESULTS

Initially, the data from healthy controls and patients with no objective signs of peripheral neuropathy but with various other types of complaints were compared. The initial values of all the evaluated NCS parameters (amplitudes, conduction velocities, and F-wave latencies), clinical findings as well as the occurrence of A-waves did not show any significant difference between these two subgroups (Table 3 and 4). For further analysis, all the individuals were thus considered as one group.

A summary of the results processed in relation to the A-waves presence is presented in Tables 1, 2. At the initial examination, A-waves

were rare in the upper extremities, occurring in only 2.1% of all assessed ulnar and median nerves. In contrast, A-waves were found significantly more frequently in the lower extremities, particularly in the tibial nerve (31.3%) but less frequently in the peroneal nerve (9.9%).

At the follow-up examination 12–60 months later, the most frequent abnormality that developed in the upper extremities was mild (22 patients) to moderate (4 cases) carpal tunnel syndrome (CTS, documented by the decrease in sensory and/or motor median NCVs in the transcarpal segment of the nerve and by the increase in distal sensory and/or motor latencies), followed by ulnar nerve entrapment at the elbow (2 cases) and Guyon's canal (1 patient) (confirmed by decrease in motor NCVs across the elbow or Guyon's canal together with the increase of ulnar DML in the latter case, and by the decrease of the amplitudes in the ulnar CMAP and chronic axonal changes of motor unit potentials in needle EMG from ulnar muscles). Less frequently, axonal sensory motor polyneuropathy (documented by the decrease in CMAP amplitudes and/or sensory nerve action potentials as well as by the new development of chronic axonal changes of motor unit potentials in needle EMG from distal muscles), or C8 radiculopathy (with the decrease in CMAP amplitudes of the ulnar and median nerves, and related chronic needle EMG changes in appropriate muscles) were associated with the ulnar or median nerves. In the lower extremities, the most frequent

TABLE 3 Clinical status and nerve conduction studies at 1st examination and types of abnormality at 2nd examination: comparison of the healthy controls and patients with clinical symptoms in the median and ulnar nerves

Characteristics ^a	Median nerves (N = 188)			Ulnar nerves (N = 190)		
	Healthy controls (N = 69)	Patients with clinical symptoms ^b (N = 119)	<i>p</i> ^c	Healthy controls (N = 70)	Patients with clinical symptoms ^b (N = 120)	<i>p</i> ^c
Interval between 1st and 2nd exam. (months)	28.0 (12.0; 60.0)	25.0 (20.0; 60.0)	.11	28.5 (12.0; 60.0)	25.5 (12.0; 60.0)	.17
Clinical status at 1 st examination: decreased Achilles tendon reflex	21 (30.4%)	41 (34.5%)	.57	21 (30.0%)	41 (34.2%)	.55
Nerves with A-waves (initial examination)	1 (1.4%)	3 (2.5%)	.62	1 (1.4%)	3 (2.5%)	.62
Abnormality at 2nd examination	8 (11.6%)	22 (18.6%)	.21	2 (2.9%)	6 (4.8%)	.48
CMAP at 1st examination (mV)	10.7 (6.6;17.1)	10.2 (3.9;18.7)	.16	10.4 (7.0;17.0)	11.1 (6.3;17.1)	.38
CMAP at 1st examination (Z-score)	0.5 (−0.7;2.6)	0.4 (−2.0;3.2)	.13	−0.3 (−1.9;2.4)	0.0 (−1.9;2.5)	.38
MCV at 1st examination (m/s)	55.2 (48.0;65.6)	55.0 (48.0;69.6)	.88	56.9 (48.5;72.1) ^d	57.1 (48.4;73.9) ^d	.51
F-M latency at 1st examination (Z-score)	−0.8 (−3.2;1.6)	−1.0 (−3.2;1.8)	.47	0.5 (−2.6;1.8)	−0.2 (−3.3;1.7)	.08
Types of abnormality at 2nd examination						
Normal	61 (88.4%)	97 (81.5%)	.301	68 (97.1%)	114 (95%)	.712
ALS	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (1.4%)	1 (0.8%)	
PNP	1 (1.5%)	1 (0.8%)		1 (1.4%)	1 (0.8%)	
Radiculopathy C8	0 (0.0%)	2 (1.7%)	.733	0 (0.0%)	1 (0.8%)	.571
CTS	7 (10.1%)	19 (16.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ulnar nerve entrapment neuropathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	3 (2.5%)	

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; CMAP, compound muscle action potential; CTS, carpal tunnel syndrome; MCV, motor conduction velocity; PNP, polyneuropathy.

^aAbsolute and relative frequencies for categorical variables and median and min–max range for continuous variables.

^bPatients with no objective signs of peripheral neuropathy but with various other types of complaints (mainly subacute or chronic sensory symptoms in the upper or lower extremities, unexplained fatigue and/or pain radiating from the cervical/lumbar spinal cord to the upper/lower extremities).

^cChi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables; Mann–Whitney test for continuous variables and scores.

^dFor the ulnar nerve, conduction velocity across the elbow was employed.

TABLE 4 Clinical status and nerve conduction studies at 1st examination and types of abnormality at 2nd examination: comparison of the healthy controls and patients with clinical symptoms in the peroneal and tibial nerves

Characteristics ^a	Peroneal nerves (N = 212)			Tibial nerves (N = 224)		
	Healthy controls (N = 75)	Patients with clinical symptoms ^b (N = 137)	p ^c	Healthy controls (N = 75)	Patients with clinical symptoms ^b (N = 149)	p ^c
Interval between 1st and 2nd exam. (months)	20.0 (12.0; 60.0)	20.0 (12.0; 60.0)	.76	20.0 (12.0; 60.0)	23.0 (12.0; 60.0)	.60
Clinical status at 1 st examination: decreased Achilles tendon reflex	23 (30.7%)	48 (35.0%)	.52	23 (30.7%)	49 (32.9%)	.74
Nerves with A-waves (initial examination)	6 (8.0%)	15 (10.9%)	.49	21 (28.0%)	49 (32.9%)	.46
Abnormality at 2nd examination	5 (6.7%)	10 (7.3%)	.86	5 (6.7%)	14 (9.4%)	.49
CMAP at 1st examination (mV)	5.4 (2.2;15.7)	5.1 (2.1;11.6)	.45	14.3 (3.3;25.1)	13.7 (4.5;25.1)	.22
CMAP at 1st examination (Z-score)	-0.2 (-1.6;1.9)	-0.3 (-2.0;1.9)	.50	1.0 (-1.7;3.6)	0.7 (-1.5;3.9)	.31
MCV at 1st examination (m/s)	47.9 (40.7;69.0)	46.9 (40.3;60.4)	.24	52.1 (40.7;71.2)	50.0 (40.4;70.4)	.13
F-M latency at 1st examination (Z-score)	-0.3 (-2.4;1.7)	-0.2 (-2.8;1.9)	.49	0.2 (-2.5;1.9)	0.3 (-2.4;2.0)	.67
Types of abnormality at 2nd examination						
Normal	70 (93.3%)	127 (92.7%)	.999	70 (93.3%)	135 (90.6%)	.615
ALS	1 (1.3%)	1 (0.7%)		1 (1.3%)	1 (0.7%)	
PNP	3 (4.0%)	6 (4.4%)	.999	3 (4.0%)	9 (6.0%)	.787
Radiculopathy L5	1 (1.3%)	3 (2.2%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Radiculopathy S1	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (1.3%)	4 (2.7%)	

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; CMAP, compound muscle action potential; CTS, carpal tunnel syndrome; MCV, motor conduction velocity; PNP, polyneuropathy.

^aAbsolute and relative frequencies for categorical variables and median and min-max range for continuous variables.

^bPatients with no objective signs of peripheral neuropathy but with various other types of complaints (mainly subacute or chronic sensory symptoms in the upper or lower extremities, unexplained fatigue and/or pain radiating from the cervical/lumbar spinal cord to the upper/lower extremities).

^cChi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables; Mann-Whitney test for continuous variables and scores.

abnormal findings at the follow-up examination were polyneuropathy (with the same criteria as had been mentioned above), followed by L5 or S1 radiculopathy (confirmed by subacute or chronic axonal changes of motor unit potentials in appropriate muscles in needle EMG). In addition, one patient without initial A-waves had amyotrophic lateral sclerosis at follow-up (Table 1 and 2) (documented by the generalized subacute pure motor axonopathy with fasciculations in needle EMG).

In general, new abnormalities were most frequently associated with the median nerve (possibly due to the high prevalence of CTS), followed by both nerves in the lower limbs. In the peroneal and ulnar nerves, a significantly higher number of new abnormalities were observed at follow-up in nerves with A-waves at the initial examination. In the tibial nerve, this difference was close to significant, whereas the difference in the median nerve was not significant (Table 1 and 2).

At the group level, a comparison of the NCS parameters at the initial examination did not show any significant difference between the nerves with and without A-waves with the only exception of tibial nerve, which showed mild but significant decrease of CMAP amplitudes in the nerves with A-waves at the initial examination ($p = .031$) when being expressed in mV, but was insignificant when expressed as a Z-score, i.e., a number of standard deviations below (negative)/above (positive) the mean. Furthermore, at the individual level, the Z-score

values showed that the CMAP amplitudes were within the normal range in all the nerves (data not shown). Differences in initial MCVs and F-wave latencies between nerves with and without A-waves were not significant (data not shown).

The logistic regression analysis with the odds ratios ranging from 2.7 to 30.0 ($p < .05$) indicated that the presence of A-waves at the initial examination had significant predictive power for the development of abnormalities at the follow-up examination 12 or more months later in all nerves, with the exception of the median nerve ($p = .092$) (Figure 2, Table 5).

4 | DISCUSSION

The principal finding of this study is the confirmation that A-waves are an initial peripheral nerve abnormality in all motor nerves, including the tibial nerve. The occurrence of A-waves had significant predictive power for the future development of broader NCS abnormalities in part of the patients and should be considered a prognostic factor for future neuropathy, neuronopathy, or radiculopathy.

A-waves are heterogeneous and involve several pathophysiological mechanisms, e.g., an extra-axonal discharge elicited by an afferent

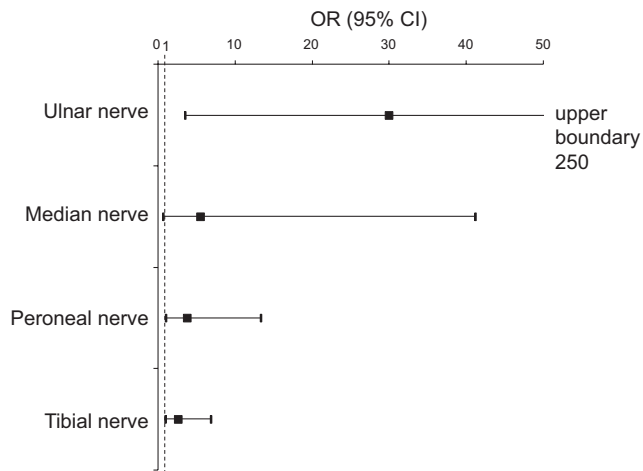


FIGURE 2 A-wave at first examination as a predictor for abnormality at later examination. Odds ratios (OR) supplemented with their 95% confidence intervals and *p*-values according to the logistic regression analysis showing significant predictive power of A-waves for the development of abnormality at future examination 12 or more months later, in all the nerves with the exception of median, where such a trend achieved only borderline significance (*p* = .092)

TABLE 5 A-wave at first examination as a predictor for abnormality at second examination

Nerve	OR (95% CI) ^a	<i>p</i> ^a
Ulnar nerves	30.0 (3.6; 250.4)	.002
Median nerves	5.6 (0.8; 41.2)	.092
Peroneal nerves	3.9 (1.1; 13.4)	.034
Tibial nerves	2.7 (1.0; 6.9)	.041

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; CMAP, compound muscle action potential; CTS, carpal tunnel syndrome; MCV, motor conduction velocity; NCS/EMG, nerve conduction studies/electromyography; PNP, polyneuropathy.

^aBased on logistic regression.

Bold values are statistically significant.

action potential, hyperexcitability of proximal nerve segments, ephaptic transmission from one axon to another, or myoaxonal ephapse (Bischoff, 2002; Magistris & Roth, 1992; Roth, 1993). To distinguish the pathophysiological origin of a given A-wave, special tests must be applied (e.g., the evaluation of the presence of A-waves following paired or repetitive stimuli and/or during a series of stimuli applied along the course of the nerve) that are usually not conducted in routine clinical practice (Bischoff, 2002; Kimura, 2013; Magistris & Roth, 1992; Roth, 1993). During routine electrophysiological studies, underlying pathophysiological mechanisms thus are not identified, and A-waves are considered to be a group of late responses that differ from the F-wave and H-reflex (Bischoff et al., 1996; Pukša et al., 2003). Therefore, to achieve a practical application of the results, the same approach was used in this study.

The patient group for this study consisted from two subtypes of individuals: healthy controls and the patients with no objective signs of peripheral neuropathy but with various other types of complaints (sensory symptoms, unexplained fatigue). There were several reasons for not including the healthy controls only. Mainly, we tried to find-out

the answer to the following question: if we perform the NCS/EMG examination in routine practice, which was completely normal with the only exception of A-wave findings, should we pay attention to it? Does such a finding represent a subclinical "mild neuropathic change" (as had been postulated by Pukša et al., [2003]) and thus may suggest that this particular patient has an increased "chance" to develop some clinically important abnormality in the future? This question is not related to "healthy controls" only, but the other way round, it may apply to any individual examined in NCS/EMG lab.

Similar to the results of previous studies in healthy individuals (Pukša et al., 2003), this analysis revealed that few A-waves initially occurred in the otherwise normal median and ulnar nerves. However, they were more frequently observed in the peroneal nerve, and the highest number of A-waves was detected in the tibial nerve. In this study, the frequency of A-waves in a particular nerve at the initial examination was similar to the findings reported by Pukša et al. (2003). These findings confirm that a similar methodology for A-wave evaluation was used in the two studies and that the individuals examined in both studies were considered to be of the "healthy status."

The most frequent new abnormality found in second examination was carpal tunnel syndrome. However, to our knowledge, no study has reported a relationship between A-waves and mild-to-moderate carpal tunnel syndrome; therefore, this finding may distort the results of our study because the high prevalence of CTS falsely decreases the significance and predictive power of A-waves in the median nerve.

The significantly higher frequency of the development of new abnormalities in nerves with A-waves at the initial examination supports the significance of A-waves as the initial abnormality during nerve conduction studies. Based on these results, our findings show that the occurrence of A-waves increases the future probability of developing several types of neuropathy, neuronopathy, and radiculopathy. This observation achieved statistical significance in all nerves examined, with the exception of the median nerve, for which there was only a trend towards significance, likely due to the high prevalence of CTS discussed above.

These findings were confirmed using the odds ratio and a regression analysis, which demonstrated that the presence of A-waves at the initial examination had statistically significant predictive power for the development of abnormalities in future examinations several months later in all nerves, with the exception of the median nerve (for the same reason discussed above).

Despite statistically significant power of A-waves in the prediction of future status of the examined peripheral nerve, the absolute numbers of the patients with newly found abnormalities at second examination were quite low, which represents certain limitation of this study. Further increase in the number of patients/controls or peripheral nerves tested would allow more convincing evaluation of A-waves significance. This, however, is not simply accessible in a single center study: the authors come from the biggest neuromuscular center in the Czech Republic with several thousands of patients examined every year. In such a big cohort, only few patients/controls complied with a strict inclusion/exclusion criteria. Further confirmation of the results by multicentre trial can provide more reliable results, which can represent a suggestion for future studies.

This study shows that the occurrence of A-waves as a sole electrophysiological abnormality has significant predictive power for the future development of more pronounced neuropathies/neuronopathies and, therefore, provides a clear initial abnormality in the examined peripheral nerve. Our results thus suggest that the occurrence of A-waves as a sole abnormality during the NCS/EMG examination should be reported and the re-examination after 12 or more months might be considered in relation to clinical status of the patient. Further studies confirming the results in big cohorts of patients/controls are, however, recommended.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by the grant of Czech Ministry of Health (MH CZ – DRO, FNBr, 65,269,705) and Specific University Research Grant SVMUNI/A/1072/2015 provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no potential conflict of interests.

REFERENCES

- Andersen, H., Stålberg, E., & Falck, B. (1997). F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle and Nerve*, 20(10), 1296–1302.
- Bischoff, C. (2002). Neurography: Late responses. *Muscle and Nerve*, 11, S59–S65.
- Bischoff, C., Stålberg, E., Falck, B., & Puksa, L. (1996). Significance of A-waves recorded in routine motor nerve conduction studies. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 101, 528–533.
- Kadanka, Z., Bednarik, J., & Vohanka, S. (1994). *Practical electromyography*, 1st edn.. Brno: IDPVZ.
- Kimura, J. (2013). *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice*, 4th edn.. Oxford: Oxford University Press.
- Kornhuber, M. E., Bischoff, C., Mentrup, H., & Conrad, B. (1999). Multiple A waves in Guillain-Barré syndrome. *Muscle and Nerve*, 22(3), 394–399.
- Magistris, M. R., & Roth, G. (1992). Motor axon reflex and indirect double discharge: Ephaptic transmission? A reappraisal *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85(2), 124–130.
- Puksa, L., Stålberg, E., & Falck, B. (2003). Occurrence of A-waves in F-wave studies of healthy nerves. *Muscle and Nerve*, 28, 626–629.
- Roth, G. (1993). Myo-axonal ephaptic responses and their F waves in case of chronic denervation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89(4), 252–260.
- Rowin, J., & Meriggioli, M. N. (2000). Electrodiagnostic significance of supramaximally stimulated A-waves. *Muscle and Nerve*, 23, 1117–1120.

How to cite this article: Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J. A-waves increase the risk of developing neuropathy. *Brain Behav.* 2017;7:e00760. <https://doi.org/10.1002/brb3.760>

Divisova S, Vlckova E, Srotova I, Kincova S, Skorna M, Dusek L, Dubovy P, Bednarik J. Intraepidermal nerve-fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2016;33(5):650-654. doi:10.1111/dme.12890

Studie hodnotí intraepidermální hustotu tenkých nervových vláken (IENFD) stanovenou z kožní biopsie jako možný biomarker pro sledování vývoje polyneuropatie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Soubor tvořili nemocní v časně fázi onemocnění (do tří let od stanovení diagnózy) s dobrou kompenzací diabetu, jejichž výsledky byly porovnávány se zdravými kontrolami. Vyšetření bylo provedeno opakovaně s průměrným časovým odstupem přibližně 2,5 roku.

Během sledovaného období byl zaznamenán pokles IENFD v obou skupinách, přičemž průběh těchto změn nebyl lineární. Jako nejvhodnější způsob hodnocení se ukázalo vyjádření relativní změny vůči výchozím hodnotám. U zdravých jedinců byl zaznamenán pouze mírný úbytek (zhruba 2 % ročně), zatímco u pacientů s diabetem byl pokles výraznější, přibližně 12 % za rok.

Zajímavým zjištěním je, že rychlost poklesu IENFD u diabetiků nebyla ovlivněna přítomností klinických známek polyneuropatie při vstupním vyšetření ani úrovní glykemické kompenzace. To naznačuje, že degenerativní změny postihující tenká nervová vlákna mohou probíhat časně a relativně nezávisle na klinické manifestaci i aktuální metabolické kontrole.

Výsledky tak podporují význam IENFD jako citlivého ukazatele časných periferně neurogenních změn, a to jak na úrovni jednotlivce, tak i při hodnocení skupin pacientů. Současně práce přináší i referenční údaje o fyziologickém poklesu IENFD u zdravé populace, který lze využít jako normální limit pro odlišení patologického procesu. Výraznější úbytek u pacientů s diabetem pak odpovídá očekávané progresi diabetické polyneuropatie.

Short Report: Complications

Intraepidermal nerve-fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus

S. Divisova^{1,2}, E. Vlckova^{1,2}, I. Srotova^{1,2}, S. Kincova^{1,2}, M. Skorna², L. Dusek³, P. Dubovy⁴ and J. Bednarik^{1,2}

¹Central European Institute of Technology, Applied Neuroscience, Masaryk University Brno, ²Department of Neurology, University Hospital Brno, ³Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University Brno and ⁴Central European Institute of Technology, Cellular and Molecular Neurobiology, Masaryk University Brno, Czech Republic

Accepted 14 August 2015

Abstract

Aims This paper aims to investigate whether intraepidermal nerve-fibre density (IENFD) may be used as a marker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus.

Methods Skin biopsies from the distal leg were serially evaluated in a group of 30 patients with Type 2 diabetes mellitus (median age 60 years, 17 men) with a short duration of diabetes (< 3 years) and good glucose control, and in 23 age- and sex-matched controls. The time intervals between biopsies were > 2 years (median 33.8 months). Eighteen patients with Type 2 diabetes mellitus had symptoms or signs of distal symmetrical diabetic polyneuropathy, 12 had no neuropathy.

Results At first skin biopsy, IENFD was normal in all controls and in patients without neuropathy (mean 9.5 and 7.9 fibres/mm, respectively) compared with abnormal IENFD in 77.8% in patients with polyneuropathy (mean 3.4 fibres/mm). The annual rate of intraepidermal nerve-fibre (IENF) loss expressed as a percentage of the first IENFD value in patients with diabetic polyneuropathy was significantly higher [mean (SE), 11.95 (3.82)%] compared with controls [1.92 (1.81)%, $P < 0.001$] and similar to patients without polyneuropathy [12.16 (4.38)%]. The rate of IENF loss did not correlate with degree of glucose control.

Conclusions The annual rate of IENF loss in patients with Type 2 diabetes mellitus was several times higher than that of healthy participants, irrespective of the presence of signs or symptoms of diabetic polyneuropathy at initial evaluation. The change in IENFD is not linear and should be expressed as a proportion of initial IENFD to serve as a marker of the course of diabetic neuropathy.

Diabet. Med. 33, 650–654 (2016)

Introduction

Intraepidermal nerve-fibre density (IENFD) is a reliable marker of small-fibre neuropathy and has recently been incorporated into the criteria for diabetic polyneuropathy [1,2]. Serial IENFD evaluation after 1 year has been used to follow the effects of lifestyle interventions in people with impaired glucose metabolism [3]. In a recent study of a group of patients with diabetic polyneuropathy investigated at 6-month intervals, IENFD was found to be a useful marker of disease progression [4]. The annual rate of mean

intraepidermal nerve-fibre (IENF) loss in Narayanaswamy *et al.* [4] was 3.76 fibres/mm for PGP-9.5 positive fibres.

To investigate the reliability of IENFD as a marker for the progression of diabetic neuropathy, we performed a prospective evaluation of patients with Type 2 diabetes mellitus and healthy individuals without diabetes over a longer period (> 2 years).

Patients and methods

Between January 2009 and December 2010, 30 consecutive patients [17 men, median age 60 (range 31–81) years], in whom Type 2 diabetes mellitus diagnosis according to World Health Organization criteria [5] had been established within

Correspondence to: Josef Bednarik. E-mail: jbednar@fnbrno.cz

What's new?

- Intraepidermal nerve-fibre loss in patients with Type 2 diabetes mellitus is not linear and should be expressed as a proportion of initial intraepidermal nerve-fibre density.
- Annual intraepidermal nerve-fibre loss as a marker of the progression of small-fibre neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus is several times higher compared with age-related intraepidermal nerve-fibre loss in age- and sex-matched people without diabetes.
- Change in intraepidermal nerve-fibre density in patients with Type 2 diabetes mellitus of short duration and good glucose control is not dependent on the presence of neuropathy and degree of glucose control.

the previous 3 years, from whom other conditions or diseases as common alternative causes of neuropathy had been excluded by comprehensive evaluation, and who had agreed to undergo repeated skin biopsy, were included into the study.

Eighteen patients [12 men; median age 58 (39–81) years] met the minimum criteria for possible chronic diabetic symmetrical sensorimotor polyneuropathy [1], and 12 patients with Type 2 diabetes mellitus did not meet these criteria [5 men; median age 60 (range 41–70) years] (Table 1). Criteria for definite diabetic polyneuropathy were met by 10 patients with Type 2 diabetes mellitus (33.3%). Among polyneuropathy patients, nine met the criteria for painful diabetic polyneuropathy (six men; median age 58.0 years), and nine had painless polyneuropathy (six men; median age 58.0 years).

In parallel with the patients with Type 2 diabetes mellitus, 23 age- and sex-matched healthy volunteers without diabetes mellitus or prediabetes, and/or clinical/ paraclinical signs or symptoms of polyneuropathy were recruited and a second skin biopsy evaluation taken from them [14 men; median age 57 (34–79) years].

All the diabetic and control participants were comprehensively examined before recruitment into the study in order to exclude conditions or diseases known to be common causes of peripheral neuropathy, including chronic alcoholism, family history of neuropathy, presence of malignancy and other conditions predisposing to risk of neuropathy (details are given in Divisova *et al.* [6]).

Normal fasting glucose, oral glucose tolerance test and glycated haemoglobin were established in all control participants.

Management and evaluation of patients with diabetes mellitus

All patients with Type 2 diabetes mellitus were followed in the diabetology centre of our university hospital, where strict

attention is paid to maintenance of glucose levels and to weight control.

Clinical neurological examination included evaluation of tendon reflexes, muscle strength and a sensory examination using standard methodology [6].

Quantitative sensory testing with evaluation of warmth and cold detection thresholds and vibration detection threshold, needle electromyography and nerve conduction studies were performed using standard methodology and our own normal values [7,8].

Skin-punch biopsy specimens were taken from the right distal calf. Details of skin specimen removal and further processing have appeared in one of our previous publications [9] and follow standard recommendations [10]. Sections of 50- μ m thickness were immunostained with rabbit primary polyclonal antibody to human protein gene product (PGP) 9.5 (Ultraclone, Wellow, UK; 1:800) and TRITC-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody (Chemicon International Inc., Temecula, CA, USA; 1:100). Evaluation of abnormality was based on our own age-adjusted normal limits [11].

The same procedure was followed for the second skin biopsy and IENFD was calculated by the same investigator (SD). The time intervals between skin biopsies were at least 2 years in patients with Type 2 diabetes mellitus (median 33.8, range 25.5–54.1 months) and controls (median 29.6, range 24.7–58.4 months). The second skin samples were taken in close proximity to the scar resulting from the first examination, ~ 5 cm from it.

In addition to the exclusion of diabetes, prediabetes and other risk factors for polyneuropathy, control participants were given the same clinical examination as patients with Type 2 diabetes mellitus, including detailed sensory examination, quantitative sensory testing, needle electromyography, nerve conduction studies and skin biopsy. They were free of any clinical or paraclinical symptoms and signs of polyneuropathy, and their IENFD was normal on first skin biopsy.

The study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital, Brno.

Statistical analysis

The periods between the two consecutive biopsies and the initial IENFD value were assessed as possible covariates for the estimation of the annual rate of IENF loss, calculated as the absolute annual rate expressed in number of fibres and as a proportion of the initial IENFD value expressed as a percentage.

The statistical significance of differences among groups of patients was assessed by means of the Fisher exact test for categorical variables and standard Mann–Whitney test for continuous variables and indices. The non-parametric Spearman's correlation coefficient was used as a measure of correlation for continuous variables.

Table 1 Demographic, laboratory, clinical, electrophysiological and skin biopsy characteristics

Variable*	I. Controls (N = 23)	II. Diabetic polyneuropathy† (n = 18)	III. Type 2 diabetes mellitus without polyneuropathy (n = 12)	P (I vs. II)‡	P (I vs. III)‡	P (II vs. III)‡
Demography						
Age, years	56.8 (2.4)	58.9 (2.5)	53.9 (4.0)	0.554	0.862	0.538
Time between biopsies, days	1 152.7 (122.1)	1 121.1 (62.8)	1 109.7 (76.4)	0.121	0.266	0.899
HbA _{1c} at first exam, mmol/mol [%]	37 (1.3) [5.4 (0.2)]	51 (2.1) [6.6 (0.4)]	46 (2.8) [6.2 (0.4)]	< 0.001	< 0.001	0.233
HbA _{1c} at second exam, mmol/mol [%]		54 (3.1) [6.9 (0.5)]	53 (2.5) [6.8 (0.4)]			0.923
Sensory and electrophysiological characteristics						
Abnormal sensation	0 (0.0%)	14 (77.8%)	0 (0.0%)	< 0.001	0.056	< 0.001
Abnormal nerve conduction studies	0 (0.0%)	10 (55.5%)	0 (0.0%)	< 0.001	NR	< 0.001
Quantitative sensory testing (abnormal warmth and cold detection threshold)	0 (0.0%)	14 (77.8%)	1 (8.3%)	< 0.001	0.056	< 0.001
Quantitative sensory testing (abnormal vibration detection threshold)	0 (0.0%)	6 (33.3%)	0 (0.0%)	0.004	NR	0.031
Skin biopsy characteristics						
Intraepidermal nerve-fibre density abnormality at first exam	0 (0.0%)	14 (77.8%)	0 (0.0%)	< 0.001	NR	< 0.001
Intraepidermal nerve-fibre density at first exam	9.5 (0.7)	3.4 (0.9)	7.9 (0.9)	< 0.001	0.164	0.001
Intraepidermal nerve-fibre density abnormality at second exam	0 (0.0%)	15 (83.3%)	4 (33.3%)	< 0.001	0.009	< 0.001
Intraepidermal nerve-fibre density at second exam	8.9 (0.7)	2.1 (0.5)	5.3 (1.1)	< 0.001	0.009	0.012
Estimated annual rate of Intraepidermal nerve-fibre density change as number of fibres/mm	-0.29 (0.19)	-0.48 (0.20)	-0.92 (0.28)	0.854	0.071	0.175
Estimated annual rate of intraepidermal nerve-fibre density change as percentage of first value	-1.92 (1.81)	-11.95 (3.82)	-12.16 (4.38)	0.037	0.022	0.790

Significant differences are expressed in bold.

NR, not relevant.

*Absolute and relative frequencies for categorical variables; mean with (SEM) for continuous variables.

†Criteria for possible chronic symptomatic diabetic symmetrical sensorimotor polyneuropathy follow Tesfaye *et al.* (1).

‡Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney U-test for continuous variables.

Results

Characteristics of subgroups

No significant differences emerged between controls and subgroups of patients in terms of age, gender and time between biopsies (Table 1).

Abnormal sensation on clinical examination, needle electromyography, and thermal and vibratory quantitative sensory testing were found at significant levels more frequently in the polyneuropathy subgroup compared with both controls and patients without polyneuropathy (Table 1).

There was no significant difference in glucose control, expressed as glycated haemoglobin, between subgroups with and without polyneuropathy, or between people with painful and painless polyneuropathy.

Skin biopsy

At the first skin biopsy, IENFD from the distal leg was normal in all controls and patients without polyneuropathy, whereas abnormally low IENFD values were found in 77.8% of the patients with diabetic polyneuropathy. At second skin biopsy, the proportion of IENFD abnormalities increased to 83.3% in the polyneuropathy subgroup, and to 33.3% in the subgroup without polyneuropathy (Table 1).

The mean estimated annual rate of IENF loss was 0.29 fibres/mm in controls, 0.48 fibres/mm in the polyneuropathy subgroup, and 0.92 fibres/mm in the subgroup without polyneuropathy. The differences in IENFD fall expressed as fibres per year were not significant between subgroups (Table 1).

Because the absolute annual rate of IENF loss correlated significantly with the initial IENFD values at first skin biopsy, we chose to calculate IENF loss as a proportion of the first IENFD value, expressed as a percentage. This relative IENF loss was significantly lower in controls (1.92%/year) compared with both patients with polyneuropathy (11.95%/year) and those without polyneuropathy (12.16%/year) ($P < 0.05$); there was no difference between patients with and without polyneuropathy (Table 1), or between subgroups with painful and painless polyneuropathy (Table S1). The annual rate of IENF loss in patients with Type 2 diabetes mellitus does not correlate with degree of glucose control, serum cholesterol and triglyceride levels, BMI or the presence of arterial hypertension (Table S2).

Discussion

This study centred on mid-term changes in the IENFD of PGP 9.5-immunoreactive fibres from the distal leg in patients with Type 2 diabetes mellitus in the early stages of the disease and in age-matched healthy volunteers without diabetes. Patients with Type 2 diabetes mellitus in the early

phase of the disease exhibited a rate of decrease in IENFD several times higher than that found in healthy individuals without diabetes, irrespective of symptoms and signs of diabetic polyneuropathy at the beginning of the follow-up period. A decrease in IENFD before the development of diabetic polyneuropathy accords with the findings of Polydefkis *et al.* [12] who reported impaired peripheral nerve-fibre repair in people with diabetes without signs of neuropathy, indicating that abnormalities in peripheral nerve function are present early in diabetes, before signs or symptoms develop.

Age-dependent loss of IENF in people without diabetes is well documented. Age is probably the most important physiological variable influencing IENFD values, rather than gender, height, weight or BMI. In our control group, we found an IENF loss of 0.29 fibres/mm/year, or 1.92% of the initial IENFD, which is somewhat higher than, but comparable with, values that could be derived from a normative reference study [13], with an estimated annual rate of between 0.11 and 0.14 fibres/mm. Similarly, Azmi *et al.* [14] reported an annual loss rate of 0.1 fibres/mm (1.03%).

Narayanaswamy *et al.* [4], investigating a group of 29 patients with diabetic neuropathy, calculated the annual rate of mean IENF loss as 3.76 fibres/mm for PGP-9.5 immunoreactive fibres, a figure much higher than our results. Their patients with diabetes had longer duration of diabetes (mean 18.7 years) and worse glucose control, which favours the assumption that these factors accelerate the loss of small fibres. However, we were unable to confirm the influence of glucose control upon IENF loss, something that might be due to short duration of diabetes and good glucose control in our participants. It may also derive from the limited number of Type 2 diabetes mellitus people included in the study.

IE NF loss is probably not linear and the rate of progression in diabetes mellitus patients should be expressed as a relative rate. Further studies are required to disclose all the factors contributing to severity and time course of IENFD decline (duration of diabetes, severity of diabetic polyneuropathy, degree of glycaemic control). Correlation with corneal confocal microscopy, a newly validated, non-invasive measure of small-fibre loss in diabetes mellitus, may well prove helpful [14,15].

Funding sources

This study was supported by CEITEC – the Central European Institute of Technology (reference: CZ.1.05/1.1.00/02.0068), a European Regional Development Fund project, and by the Ministry of Health of the Czech Republic project for conceptual development in research organizations, ref. 65269705 (University Hospital, Brno, Czech Republic).

Competing interests

None declared.

Acknowledgements

The authors extend their thanks to Dana Kutějová, Jitka Mikulášková and Hana Rychtecká for their support in processing skin biopsy samples. Tony Long (Svinošice) helped with the English translation.

References

- 1 Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P *et al.* Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2285–2293.
- 2 Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D *et al.* on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; **27**: 678–684.
- 3 Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S *et al.* Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1294–1299.
- 4 Narayanaswamy H, Facer P, Misra VP, Timmers M, Byttebier G, Meert T *et al.* A longitudinal study of sensory biomarkers of progression in patients with diabetic peripheral neuropathy using skin biopsies. *J Clin Neurosci* 2012; **19**: 1490–1496.
- 5 World Health Organisation. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. WHO/NCD/NDS/99.2. Geneva: WHO, 1999.
- 6 Divisova S, Vlckova E, Hnojckikova M, Skorna M, Nemec M, Dubovy P *et al.* Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Periph Nerv Syst* 2012; **17**: 341–350.
- 7 Bursova S, Vlckova E, Hnojckikova M, Nemec M, Bednarik J. Laboratory-Assisted Quantitative Sensory Testing – Normative Data. *Cesk Slov Neurol N* 2012; **75/108**: 444–453.
- 8 Kadanka Z, Bednarik J, Vohanka S. [Practical Electromyography]. Brno: IDPVZ, 1994.
- 9 Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fibre densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 50–60.
- 10 Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI *et al.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fibre neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 903–912.
- 11 Bursova S, Vlckova E, Hnojckikova M, Nemec M, Dubovy P, Bednarik J. [Evaluation of intraepidermal nerve fiber density in skin biopsy – normative data]. *Cesk Slov Neurol N* 2012; **75/108**: 455–459.
- 12 Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, Sirdofsky M, Griffin JW, McArthur JC. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain* 2004; **127**: 1606–1615.
- 13 Lauria G, Bakkers M, Schmitz Ch, Lombardi R, Penza P, Devigili G *et al.* Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Periph Nerv Syst* 2010; **15**: 202–207.
- 14 Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Fadavi H, Tavakoli M *et al.* Corneal confocal microscopy shows an improvement in small-fiber neuropathy in subjects with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injection. *Diabetes Care* 2015; **38**: e3–e4.
- 15 Pritchard N, Edwards K, Russell AW, Perkins BA, Malik RA, Efron N. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**: 671–675.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Demography and skin biopsy characteristics in participants with painful and painless diabetic neuropathy.
Table S2. Relationship between time-related change in IENFD and patient characteristic

Joppekova L, Betík A, Bakosova L, Srotova I, Rohan T, Kerkovsky M, Dostal M, Stulik J, Nemec M, Valosek J, Vlckova E, Bednarik J. Dermatomal Contact Heat Evoked Potentials for the Detection of Subclinical Cervical Spinal Cord Injury in Asymptomatic Degenerative Cervical Cord Compression. *Eur J Neurol*. 2025;32(12):e70454. doi:10.1111/ene.70454

Tato prospektivní průřezová kohortová studie se zaměřuje na časně, funkční poškození míšních drah u pacientů s asymptomatickou degenerativní kompresí krční míchy (Asymptomatic Degenerative Cervical Cord Compression- ADCC).

Do studie byly zařazeny dvě kohorty – pacienti s ADCC (n = 82) a pacienti s manifestní degenerativní cervikální myelopatií (DCM, n = 10). Cílem bylo ověřit využitelnost dermatomálněevokovaných potenciálů vyvolaných kontaktním teplem (CHEPs) pro detekci subklinického poškození spinotalamických drah u pacientů bez klinických příznaků myelopatie, ale s radiologicky prokázanou kompresí míchy.

Tento přístup rozšiřuje spektrum již využívaných radiologických a elektrofyziologických markerů, které prokazují mikrostrukturální a neurochemické změny i ve fázi klinicky asymptomatické komprese. CHEPs mají navíc potenciál zachytit funkční poškození spinotalamické dráhy nezávisle na nálezů T2 hyperintenzity na MR a identifikovat změny, které samotné zobrazovací metody nemusí odhalit.

Studie posouvá využití CHEPs do preklinické („předmyelopatické“) fáze onemocnění, tedy do období, kdy je rozhodování mezi observací a časnou chirurgickou intervencí nejvíce nejisté. Detekce subklinického poškození má přitom zásadní význam – umožňuje lepší stratifikaci rizika progresu do manifestní myelopatie a současně poskytuje funkční doplnění k morfologickým parametrům.

Práce tak zapadá do současného konceptu, který asymptomatickou cervikální kompresi nevnímá jako benigní nález, ale jako potenciální časové okno pro preventivní zásah. CHEPs mohou v tomto kontextu přispět k přesnější identifikaci pacientů s reálným rizikem budoucí progresu a tedy vyšším profitem z případného preventivního operačního zákroku.

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Dermatomal Contact Heat Evoked Potentials for the Detection of Subclinical Cervical Spinal Cord Injury in Asymptomatic Degenerative Cervical Cord Compression

Lubica Joppekova^{1,2}  | Adam Betík^{1,2}  | Lucia Bakosova^{1,2}  | Iva Srotova^{1,2}  | Tomas Rohan^{1,3}  |
Milos Kerkovsky^{1,3}  | Marek Dostal^{1,3}  | Jan Stulik^{1,3}  | Martin Nemec²  | Jan Valosek⁴  | Eva Vlckova^{1,2}  |
Josef Bednarik^{1,2} 

¹Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia | ²Department of Neurology, University Hospital Brno, Brno, Czechia | ³Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czechia | ⁴Faculty of Medicine, Palackého University, Olomouc, Czechia

Correspondence: Eva Vlckova (vlckova.eva@fnbrno.cz)

Received: 6 April 2025 | **Revised:** 17 October 2025 | **Accepted:** 31 October 2025

Keywords: electromyography | evoked potentials | magnetic resonance imaging | spinal cord compression | spinal cord diseases

ABSTRACT

Background: Asymptomatic degenerative cervical cord compression (ADCC) represents a premyelopathic stage of degenerative cervical myelopathy (DCM), with high prevalence in older age and unclear management. Contact heat-evoked potentials (CHEPs) assess the integrity of the thermo-algesic somatosensory pathway and have shown the highest sensitivity among neurophysiological methods in detecting dysfunction in the centromedial and anterior spinal cord in DCM.

Methods: This cross-sectional cohort study evaluated the utility of upper extremity dermatomal C4, C6 and C8 CHEPs (dCHEPs) compared to standard neurophysiological methods—median and tibial nerves somatosensory evoked potentials (SEPs), upper and lower extremity motor evoked potentials (MEPs), and electromyography (EMG)—for detecting subclinical cervical cord dysfunction in ADCC. Two cohorts were included: 82 ADCC patients (mean age 53.7 ± 9.8 years; 53 females) and 10 DCM patients (mean age 64.0 ± 7.9 years; 4 females). All underwent bilateral dCHEPs (C4, C6, C8), SEPs, MEPs, and EMG (C5–C8 myotomes).

Results: dCHEPs abnormalities were found in 50% of ADCC patients, exceeding the rates for SEPs (32.1%), MEPs (21.8%), and EMG (13.9%). In 20.7%, dCHEPs were the only abnormal neurophysiological finding. In the DCM cohort, dCHEPs were abnormal in 80%, and were the only abnormality in 20%. In both groups, abnormalities were most frequent in the C8 dermatome.

Conclusions: dCHEPs demonstrated superior sensitivity in detecting cervical cord dysfunction, not only in DCM but also in ADCC. As a functional complement to MRI, they may aid in identifying early spinal cord involvement. Their prognostic role in ADCC warrants further study.

1 | Introduction

Degenerative cervical spinal stenosis with subsequent cord compression can lead to degenerative cervical myelopathy (DCM) as the most common cause of non-traumatic incomplete spinal cord injury [1]. The primary mechanism of injury is degenerative

compression of the cervical spinal cord (DCC), which is detectable on magnetic resonance imaging (MRI). However, the relative resilience of the cervical spinal cord to mechanical compression leads to clinical-radiological discordance, that is, some individuals may have MRI findings of DCC without the clinical signs and symptoms of myelopathy [2, 3]. This condition

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2025 The Author(s). *European Journal of Neurology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Neurology.

is known as asymptomatic degenerative cervical cord compression (ADCC) and is considered to be a precursor to symptomatic DCM [3, 4].

Neurophysiological methods, namely somatosensory evoked potentials (SEPs), motor evoked potentials (MEPs), and electromyography + nerve conduction studies (EMG/NCS) are able to detect spinal cord impairment not only in DCM [5–7], but also in ADCC [8–10]. Furthermore, neurophysiological abnormalities in ADCC have been shown to predict progression to DCM [9–11]. The accuracy of neurophysiological detection of cervical cord impairment in ADCC has been confirmed by tract-specific microstructural correlates of these abnormalities demonstrated by diffusion MRI [12].

Contact heat evoked potentials (CHEPs) are the most sensitive neurophysiological method for detecting cervical spinal cord damage in DCM [13]. In 81 patients, dermatomal CHEPs (C4, C6, C8) identified level-specific impairments with 95% sensitivity, far outperforming dermatomal SEPs, which had only 24% sensitivity. In patients with degenerative or traumatic myelopathy, Scheuren et al. [14] reported that although 71% showed structural damage on MRI, 50% had preserved function, revealing a marked structure–function mismatch. This underscores the value of multimodal phenotyping in assessing somatosensory pathway involvement. More recently, Scheuren et al. [15] identified CHEPs abnormalities in DCM that reflected spinal cord dysfunction independent of T2-visible lesions.

In contrast to patients with symptomatic myelopathy, CHEPs findings in patients with ADCC have not been reported. Given these gaps in knowledge and discrepancies in published results, we aimed to systematically investigate dCHEPs in ADCC subjects and directly compare them with other neurophysiological methods, MRI findings and DCM as a more pronounced stage of the same disease.

2 | Methods

2.1 | Study Design

This cross-sectional prospective cohort study was conducted in the Department of Neurology, University Hospital Brno, Czechia. Patients were recruited between January 2021 and September 2024. People aged 18–80 years with MRI-confirmed cervical cord compression, either asymptomatic (ADCC) or with clinical signs meeting DCM criteria, were included. Those with symptomatic sensory or sensorimotor polyneuropathy confirmed by upper limb neurophysiology were excluded.

All participants provided written informed consent and all procedures described below were in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics boards of Masaryk University Brno (Ref.N. 33/2021) and of the University Hospital Brno (Ref.N. 27–170,621/EK). The project was registered in clinicaltrials.gov No. NCT06094166.

2.2 | Asymptomatic Degenerative Cervical Cord Compression Patients

The ADCC cohort was recruited from two sources. The first comprised individuals who underwent clinical examinations and MRI scans, due to signs or symptoms of cervical radiculopathy or moderate-to-severe chronic or intermittent axial cervical pain. The second source comprised individuals in whom evidence of degenerative cervical cord compression had previously been detected by MRI scanning as part of an epidemiological study investigating the prevalence of degenerative cervical cord compression in otherwise healthy individuals [16].

All subjects met the following inclusion criteria and therefore had a diagnosis of asymptomatic degenerative cervical cord compression:

- They had to provide MRI evidence of degenerative compression of the cervical spinal cord with or without concomitant cervical cord signal intensity changes on T2/T1 images.
- They must not exhibit any clinical signs and/or symptoms of myelopathy that could be attributed to cervical cord involvement [10].

2.3 | Degenerative Cervical Myelopathy

The DCM cohort consisted of patients who met diagnostic criteria for DCM, that is, at least one clinical symptom and one clinical sign likely to be due to cervical spinal cord involvement, and MRI evidence of degenerative compression of the cervical spinal cord.

2.4 | Clinical Evaluation

All patients were examined by trained physicians experienced in the diagnosis and practical management of myelopathic cases (AB, LJ, MN). A detailed clinical examination was performed at baseline aimed to detect possible clinical symptoms and signs of symptomatic DCM [10, 16] (Table S1) including sensation of touch and pin-prick with special focus on C4, C6 and C8 dermatomes in both upper extremities. In addition, the modified Japanese Orthopaedic Association (mJOA) score and the Neck Disability Index (NDI) were assessed. The mJOA scale at enrolment for all ADCC patients was equal to 18 points. Unlike the mJOA scale, which is based on an objective assessment of disability, the NDI reflects a subjective assessment of neck symptoms and their severity.

2.5 | Radiological Evaluation

Cervical spinal cord compression was evaluated on images acquired on GE HealthCare Signa 3T PET/MRI scanner (GE HealthCare, Illinois, USA). The MRI protocol was based on the recommendation given by Cohen-Adad et al. [17].

2.6 | Evaluation of the Cervical Spinal Cord Compression

Qualitative criteria for cervical spinal cord compression were defined as a change in the contour or shape of the spinal cord at the level of an intervertebral disc on axial MRI scan compared with the midpoint level of adjacent vertebrae. Visual identification of spinal cord compression was performed by consensus of three experienced radiologists (TR, JS). In patients with multilevel compression, the maximum compression level (MCL) was identified as a level with the lowest compression ratio value (ratio of antero-posterior and lateral diameter of the spinal cord cross-section measured in the axial plane). IntelliSpace Portal software (Philips, Best, Netherlands) was used for visual assessment of spinal cord compression and for the measurements.

2.7 | Neurophysiological Evaluation

Short-latency SEPs were elicited from the median and tibial nerves by electrical stimulation of mixed nerves at the wrist and the ankle. Similarly, MEPs were elicited by means of transcranial and root magnetic stimulation and recorded from the abductor digiti minimi and abductor hallucis muscles on both sides.

Motor and sensory nerve conduction studies (NCS) were performed on six motor and six sensory nerves using conventional techniques. Needle electromyography (EMG) was carried out on six muscles from C5 to C8 myotomes on each side. Details of the methodology of neurophysiological testing and interpretation of results are described in previous publications [8, 9].

2.8 | CHEPs

2.8.1 | Study Protocol

We adopted the study protocol used by the Spinal Cord Injury Center Zurich research group [18]. Bilateral examinations were performed at three sites—C4 (shoulder), C6 (dorsum of hand), and C8 (hypothenar)—with randomized order and location for each subject. CHEPs were recorded with subjects in the supine position, eyes open, using both *normal* (35°C) and *increased* (42°C) *baseline protocols*, with heat stimuli reaching 52°C in both cases [19, 20]. To minimize ocular artifacts, subjects were asked to fixate on a point on the ceiling and remain relaxed. Prior to the testing, all individuals underwent a familiarization procedure that comprised the presentation of two stimuli to the non-tested hand. A total of 10 stimuli per protocol (normal and increased baseline) were applied with randomly varied inter-stimulus intervals of 8–12 s. Traces with muscle or ocular artifacts were excluded in real time, and additional stimuli were delivered as needed to obtain 10 artifact-free recordings (Figure 1). Individuals were asked to rate the perceived intensity of each stimulus from 0 (no pain) to 10 (most unbearable pain) 2 s after contact heat stimuli were delivered. The thermode was slightly repositioned after each stimulus within the dermatome tested to avoid peripheral sensitization/habituation (an area of approximately 4 × 4 cm).

2.8.2 | Stimulating Device and Recording Set Up

To examine responses to noxious thermal stimulation, a contact heat stimulator was employed (Pathway, Medoc, RamatYishai, Israel), with a thermode surface diameter of 27 mm. The device has a nominal heating rate of 70°C/s and a cooling rate of 40°C/s. Cortical responses to the noxious heat stimuli were recorded with 9 mm Ag/AgCl surface disc electrodes filled with conductive adhesive gel. Both, N2 and P2, were acquired from an active vertex recording electrode (Cz) referenced to linked earlobes (A1–A2). All signals were sampled using a 6-channel preamplifier Natus 9031C0762 (48 kHz, filter 10 Hz – 3 kHz, Natus Medical Incorporated, CA, USA). Data were recorded with 0 ms pre-trigger and a 1000 ms post-trigger in a customized modality in Natus Keypoint.NET (v. 2.21, Natus Medical Incorporated, CA, USA).

Two independent raters (EV, LJ) assessed the averaged N/P waveforms, which were then classified as (1) abolished, (2) impaired or (3) normal. Responses were classified as abolished if no N/P waveform was detectable or if waveform amplitude was below 10 µV. The classification “Impaired” was based on the abnormality of N2 latency and/or N2/P2 amplitude. Abnormality of N2 latency and N2/P2 amplitude of C6 and C8 CHEPs was defined according to our normal values established in a group of 92 healthy volunteers, 50 females, 42 males, age 34.6 ± 14.7; 27, 20–82 years (mean ± SD; median, min–max), height 172.9 ± 8.9, 152–195 cm (mean ± SD, min–max) independently for each protocol, dermatome, age and sex [21] (Table S2). For the assessment of C4 CHEPs, we adopted the normal values of Jutzeler et al. [18]. In each dermatome, a response was classified as normal if either protocol elicited a response of normal amplitude and latency. If a response was elicitable using either protocol, but showed abnormal amplitude or latency (and the other protocol yielded either no response, or an abnormal response), it was classified as impaired. Responses were classified as abolished if both protocols failed to elicit a signal (i.e., amplitudes of less than 10 µV).

We calculated the proportion of normal vs. pathological (impaired or absent) CHEPs—that is, the sensitivity of CHEPs to detect spinothalamic pathway impairment—per stimulated dermatome and per patient. Furthermore, an alternative CHEPs sensitivity was calculated, excluding abnormalities that matched the topography of a peripheral nerve lesion confirmed by EMG/NCS (e.g., radiculopathy or mononeuropathy). Finally, we summarized the pattern of abnormalities (i.e., combinations of abnormalities in different dermatomes bilaterally or unilaterally) and their frequencies.

2.9 | Statistical Analysis

All continuous variables were first tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test and the Normal Probability plots. Based on distribution, they were summarized as mean ± standard deviation and range (minimum–maximum). Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 29.

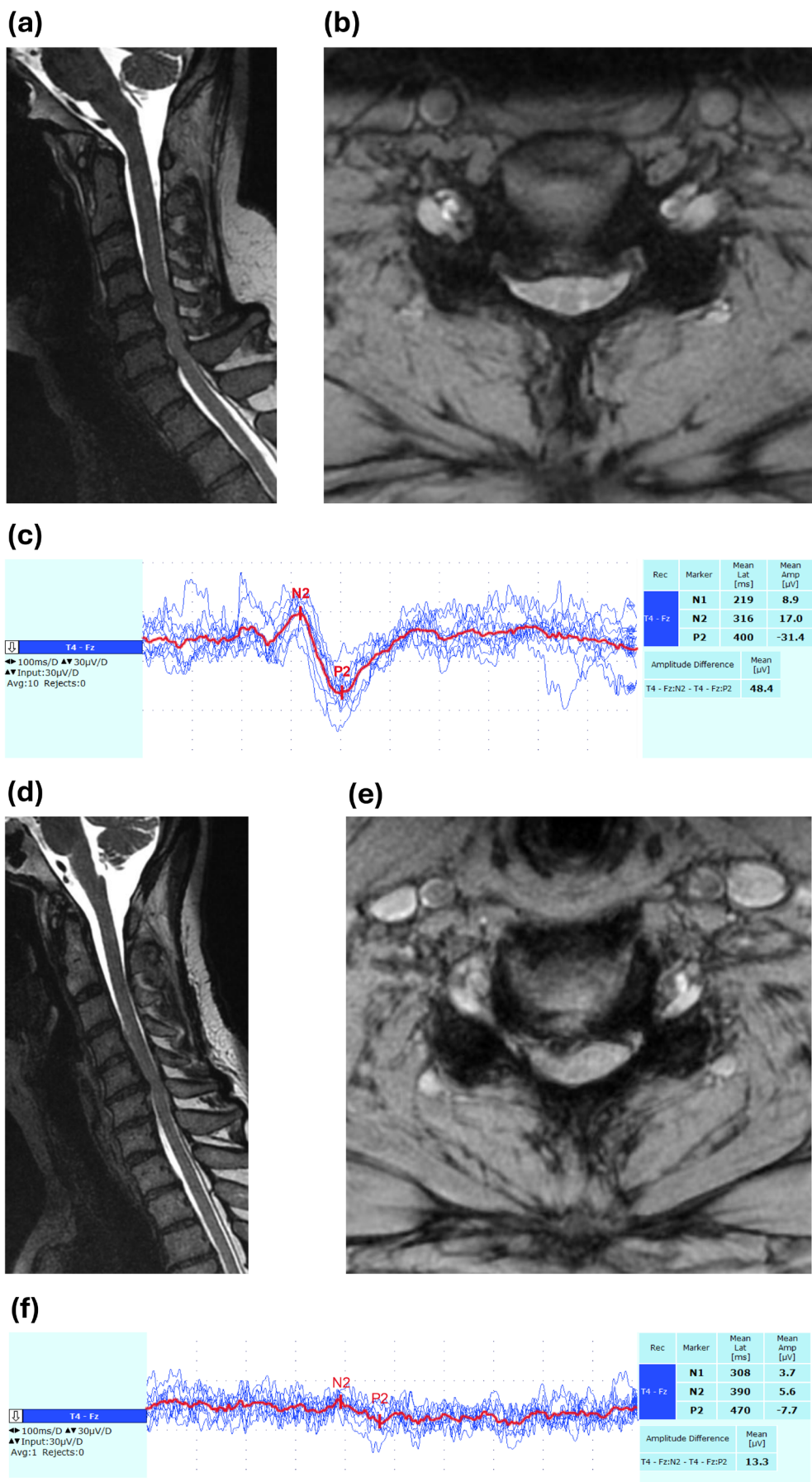


FIGURE 1 | Legend on next page.

FIGURE 1 | CHEPs in relation to MR findings: The upper part shows the MRI scan of a 35-year-old woman with multi-level degenerative spinal canal stenosis and evidence of cord compression at levels C4-7 on sagittal T2-weighted image (a). Axial T2-weighted image (b) shows flat-type compression of the spinal cord caused by disc protrusion and osteophytes at the level of maximal cord compression (C5/6). CHEPs were recorded using right C6 dermatome stimulation and the conventional normal baseline protocol (c). Standard parameters (N2 latency and N2/P2 amplitude) were assessed and found to be normal. The lower part shows the MRI examination of a 47-year-old woman with focal spinal cord compression due to a right-sided paramedian disc herniation at the level of C5/6, as seen on T2-weighted images in the sagittal (d) and axial (e) planes. CHEPs were recorded using right C6 dermatome stimulation and the conventional normal baseline protocol (f). Standard parameters (N2 latency and N2/P2 amplitude) were assessed and classified as abnormal (low N2/P2 amplitude).

3 | Results

We recruited a group of 87 ADCC and 11 DCM patients who were evaluated clinically and neurophysiologically with standard methods. After dCHEPs examination, we excluded 5 ADCC patients and 1 DCM patient from further analysis in whom CHEPs recording was not able to be completed due to technical problems (e.g., artifacts, mostly due to incomplete relaxation of a patient, stimulation intensity not tolerated). Finally, a group of 82 ADCC patients and 10 DCM patients was included in the full analysis. Baseline demographic, clinical and MRI characteristics of both groups are summarized in Table 1.

The sensitivity of standard neurophysiological methods (SEPs, MEPs, NCS/EMG) in detecting neurophysiological abnormalities indicating cervical spinal cord impairment in both groups is summarized in Figure 2. In ADCC patients, SEPs had the highest sensitivity (32.1%), followed by MEPs (21.8%) and NCS/EMG (13.9%). The sensitivity of all methods was much higher in DCM than in ADCC patients.

CHEPs results are summarized in Table 2. In the ADCC group, mean N2 and P2 latencies were shorter, and N2/P2 amplitudes were higher with the increased baseline protocol compared to the normal baseline protocol in all dermatomes evaluated, provided the patient could tolerate the increased baseline protocol. No patient had an abnormal response when using an increased baseline protocol if they had a normal response to the normal baseline protocol. On the other hand, some patients who did not clearly respond to the normal baseline protocol had nicely evocable CHEPs when the baseline was increased. Comparison of the values obtained with stimulation of different dermatomes showed the shortest latencies and highest amplitudes from the C4 dermatome and the longest latencies and lowest amplitudes from the C8 dermatome. In the DCM group, all latencies were longer and amplitudes were lower in all dermatomes and both protocols compared to the ADCC group (Table 2).

The proportion of abnormal CHEPs in the ADCC group was lowest in the C4 dermatome (4.9%), while in the C6 dermatome it reached 29.3% and in the C8 dermatome it was 43.9% (Figure 2). The CHEPs abnormalities detected above the MCL were present in 5 (4.1%) ADCC patients and 1 (10%) DCM patient. The CHEPs abnormalities were mostly bilateral (Figure 3). As for individual ADCC patients, any CHEPs abnormality was detected in 41 of them (50%) (Table 3). In 17 ADCC patients (20.7%), dCHEPs were the only detected neurophysiological abnormality.

TABLE 1 | Selected demographic, clinical and imaging characteristics of ADCC and DCM patients.

Parameters	Groups	
	ADCC	DCM
N	82	10
Age (mean ± SD) years	53.7 ± 9.8	64.0 ± 7.9
Females [N (%)]	53 (64.6%)	4 (40.0%)
mJOA score (mean; min–max)	18; 18–18	15; 12–17
NDI score (mean ± SD; min–max)	8.1 ± 6.4; 0–23	10.3 ± 8.2; 3–24
MRI [N (%)]		
Unilevel compression	38 (46.3%)	2 (20.0%)
Multilevel compression	44 (53.7%)	8 (80.0%)
Level of compression:		
C3/4	13 (15.9%)	2 (20.0%)
C4/5	35 (42.7%)	6 (60.0%)
C5/6	61 (74.4%)	7 (70.0%)
C6/7	22 (26.8%)	5 (50.0%)
C7/Th1	5 (6.1%)	2 (20.0%)
Maximum compression at the level C5/6	40 (48.8%)	6 (60.0%)
MRI T2 hyperintensity ^a	5 (6.1%)	3 (30.0%)

Abbreviations: ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; DCM, degenerative cervical myelopathy; mJOA, modified Japanese Orthopaedic Association scale; MRI, magnetic resonance imaging; NDI, Neck Disability Scale.

^aAll MRI T2 hyperintensities were detected at maximum compression level (5× C5/6, 3× C4/5).

In the DCM patients, the proportion of CHEPs abnormalities was much higher in all evaluated dermatomes in comparison with the ADCC group (Table 3 and Figures 2 and 3). Abnormalities were mostly bilateral, with absent waveforms (abolished CHEPs) being the dominant type of abnormality. Eight DCM patients had at least one abnormal CHEPs test (80%) and in 2 of them (20.0%),

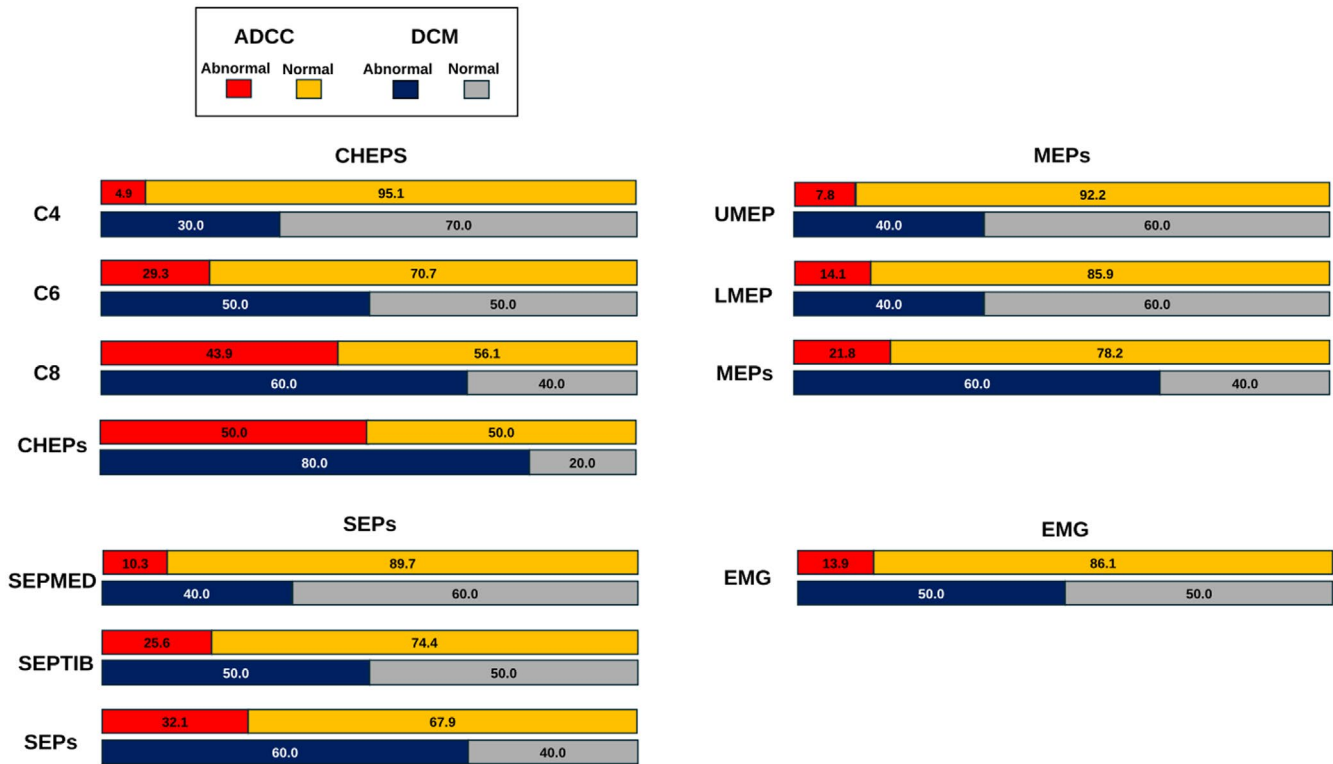


FIGURE 2 | Diagram of relative frequencies of abnormalities of all evaluated neurophysiological methods in ADCC and DCM patients. Frequencies are expressed as percentages of abnormalities in all patients (ADCC = 82 patients, SCM = 10 patients). For CHEPs, pooled data from normal and increased baseline protocols are used: A response was classified as normal if either protocol elicited a response with normal amplitude and latency. ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; CHEPs, contact heat evoked potentials; DCM, degenerative cervical myelopathy; EMG, electromyography; LMEP, lower extremity evoked potentials; MEPS, motor evoked potentials; SEPMED, median nerve somatosensory evoked potentials; SEPs, somatosensory evoked potentials; SEPTIB, tibial nerve somatosensory evoked potentials; UMEP, upper extremity motor evoked potentials.

dCHEPs were the only detected neurophysiological abnormality (Table 3).

The frequency of detected combinations of dCHEPs abnormalities in both evaluated groups is summarized in Figure 3. CHEPs abnormality obtained with C8 dermatome stimulation (isolated or in combination with other abnormalities from other dermatomes) was present in 6 out of 8 DCM patients and in 36 out of 41 ADCC patients with dCHEPs abnormality.

The results of each electrophysiological method for each patient were summarized in cross-tabulated tables (Table 4). Generally, abnormalities in almost all electrophysiological methods were significantly associated with each other. The strongest associations were found between CHEPs and EMG/NCS, CHEPs and MEPS, and EMG/NCS and MEPS ($p = 0.003$ to < 0.001). However, SEPs abnormalities were only associated with MEPS ($p < 0.001$) and showed no significant correlation with CHEPs.

4 | Discussion

In this first multimodal neurophysiological study of ADCC patients to include dCHEPs, we found that dCHEPs abnormalities were almost twice as common as those detected by other neurophysiological methods. In approximately 20% of ADCC patients,

dCHEPs were the only abnormal finding, highlighting their value as a marker of subclinical cervical spinal cord injury. In the DCM cohort, upper extremity dCHEPs abnormalities were present in 80% of patients, consistent with the previously reported high sensitivity of dCHEPs in DCM.

In the first report on the use of CHEPs in DCM, Jutzeler et al. [13], using dermatomal C4, C6 and C8 CHEPs, reported a very high (95%) sensitivity of dCHEPs in detecting segmental abnormalities when stimulating at or below the level of the cervical cord compression lesion. In addition, normally appearing rostral segments above the lesion level were affected in 17% of patients. The sensitivity of CHEPs was superior to that of dermatomal SEPs, which had a sensitivity of 24% [13]. They used abnormality criteria based on abnormal N2 latency and/or N2/P2 amplitude assessed against their own normal values [18]. Pfender et al. [22] in a group of 84 DCM patients using the same CHEPs protocol and normal values as Jutzeler et al. [13, 18], classified CHEPs abnormality as ‘abolished’ (i.e., undetected) or ‘impaired’ based on abnormal N2 latency and detected CHEPs abnormality segmentally in 37% and below the level of compression in 27% of 84 DCM patients. Scheuren et al. [14] in a small group of 16 patients with cervical myelopathy (13 of whom had DCM) found CHEPs abnormality in 50% of patients with DCM. They provided neurophysiological evidence that structural damage to the spinal cord does not equate to functional somatosensory deficits. This so-called

TABLE 2 | CHEPs results in ADCC and DCM patients.

Parameters	Groups	
	ADCC	DCM
<i>N</i>	82	10
C4 dermatome		
Normal baseline protocol		
N2 latency (mean ± SD) ms	317.3 ± 27.7	333.9 ± 28.3
P2 latency (mean ± SD) ms	401.3 ± 37.7	416.6 ± 61.7
N2/P2 amplitude (mean ± SD; min–max) µV	26.5 ± 10.3; 10.9–64.6	20.1 ± 10.9; 10.9–42.3
Pain ratings (NRS, mean ± SD)	4.9 ± 2.1	3.8 ± 2.2
Increased baseline protocol		
N2 latency (mean ± SD) ms	246.0 ± 28.7	288.6 ± 44.9
P2 latency (mean ± SD) ms	303.0 ± 15.3	387.8 ± 55.7
N2/P2 amplitude (mean ± SD; min–max) µV	27.1 ± 8.8; 10.7–48.5	14.11 ± 6.4; 10.4–25.8
Pain ratings (NRS, mean ± SD)	5.5 ± 2.2	4.6 ± 1.8
C6 dermatome		
Normal baseline protocol		
N2 latency (mean ± SD) ms	360.2 ± 36.9	433.6 ± 107.8
P2 latency (mean ± SD) ms	441.3 ± 37.2	449.25 ± 20.0
N2/P2 amplitude (mean ± SD; min–max) µV	19.8 ± 8.2; 10.0–46.8	17.87 ± 6.8; 10.5–28.6
Pain ratings (NRS, mean ± SD)	4.3 ± 1.9	3.2 ± 1.9
Increased baseline protocol		
N2 latency (mean ± SD) ms	263.7 ± 36.6	277 ± 37.2
P2 latency (mean ± SD) ms	337.8 ± 51.2	358.4 ± 57.2
N2/P2 amplitude (mean ± SD; min–max) µV	21.3 ± 9.3; 10.3–50.2	16.6 ± 10.8; 10.2–46.8
Pain ratings (NRS, mean ± SD)	4.8 ± 2.0	4.3 ± 2.5
C8 dermatome		
Normal baseline protocol		
N2 latency (mean ± SD) ms	381.7 ± 56.6	392.5 ± 19.1
P2 latency (mean ± SD) ms	457.7 ± 65.2	462.5 ± 47.4
N2/P2 amplitude (mean ± SD; min–max) µV	15.5 ± 8.4; 10.3–44.6	15.3 ± 4.4; 12.2–18.4
Pain ratings (NRS, mean ± SD)	3.9 ± 1.7	3.0 ± 1.6
Increased baseline protocol		
N2 latency (mean ± SD) ms	277.1 ± 52.6	301.6 ± 43.8
P2 latency (mean ± SD) ms	345.2 ± 45.3	368.8 ± 57.2
N2/P2 amplitude (mean ± SD; min–max) µV	18.4 ± 8.8; 10.1–53.9	14.5 ± 5.4; 10–25.9
Pain ratings (NRS, mean ± SD)	4.5 ± 1.8	4.1 ± 2.1

Abbreviations: ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; CHEPs, contact heat evoked potentials; DCM, degenerative cervical myelopathy; NRS, numeric rating scale.

structure–function paradox in cervical myelopathies highlights the need for a multimodal phenotyping approach to reveal the eloquence of lesions within somatosensory pathways.

This structure–function paradox is even more important in pre-myelopathic stages. As previously reported, neurophysiological methods are able to detect subclinical cervical cord dysfunction

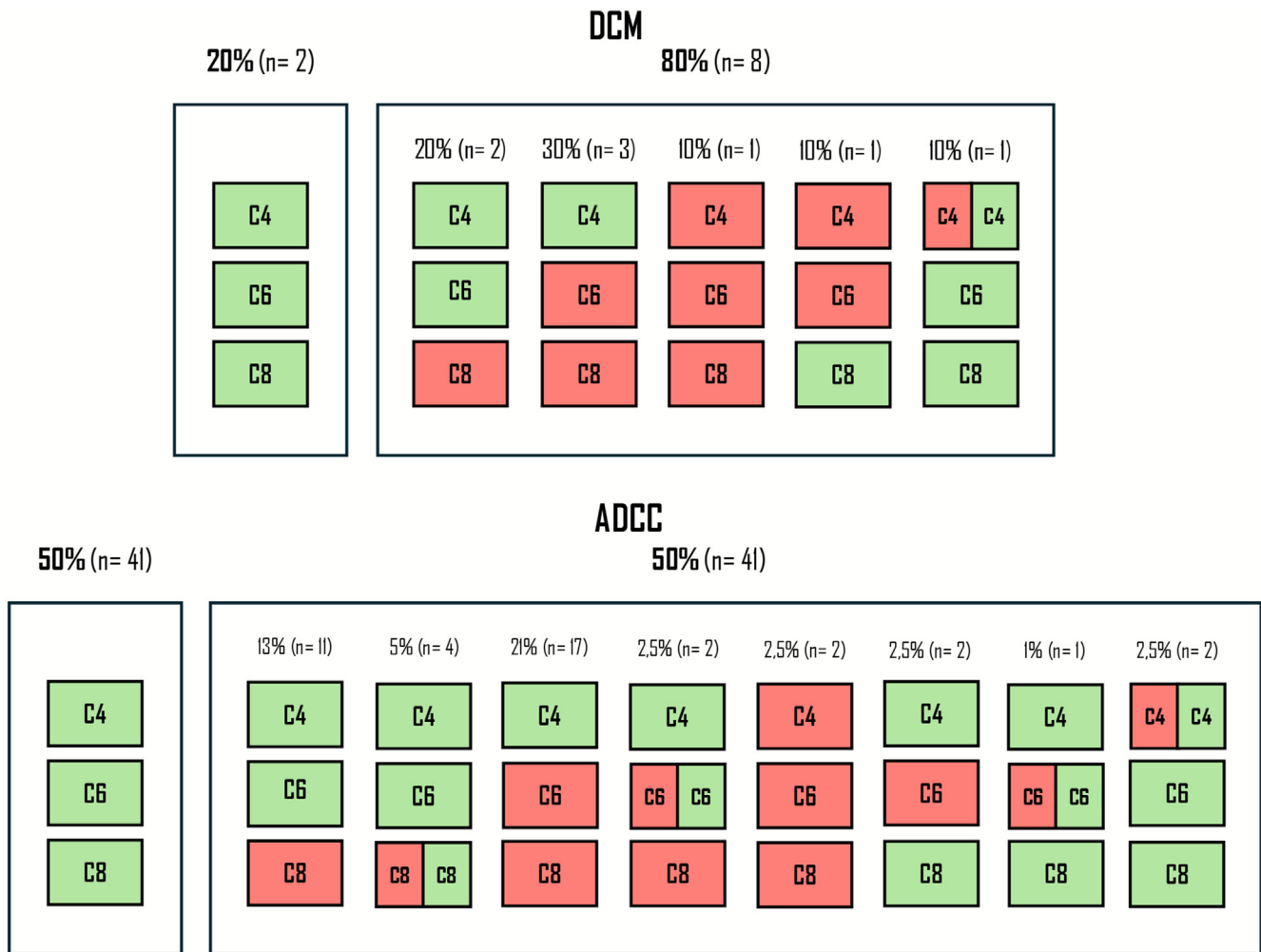


FIGURE 3 | Patterns of CHEPs abnormalities in the ADCC and DCM cohorts. Red boxes represent abnormal findings, green boxes represent normal findings, split red and green boxes represent unilateral abnormalities. Pooled data from the normal and increased baseline protocols are used. A response was considered normal if it had a normal amplitude and latency in either protocol. ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; DCM, degenerative cervical myelopathy.

in ADCC patients [9, 11, 23]. SEPs or MEPs are only able to detect long ascending or descending cord involvement. CHEPs are sensitive to impairments within the centro-medullary junction and the antero-lateral ascending fibers of the spinal cord, that is, the anatomical trajectory of the spinothalamic tracts, which are more frequently affected in DCM [15] and presumably also in ADCC. As expected, the frequency of CHEPs abnormalities was lower in ADCC patients compared to DCM in the current study, but the patterns of CHEPs abnormalities found in our ADCC group were similar to those found in our DCM group or reported by other authors [13, 15, 22]. CHEPs abnormalities were mostly bilateral, with the C6 and C8 dermatomes being the most affected (i.e., at or below the level of the maximum compression level). Our findings in a small DCM group are quite comparable showing a higher frequency of abnormalities (80%), with the highest frequency found in C8 dermatomes (although not in all patients with abnormal CHEPs as reported by Scheuren et al. [15]).

Unilateral CHEPs abnormalities were rare and remain partly speculative in interpretation. After exclusion of radiculopathy (as done here), they may indicate unilateral anterior

spinal cord involvement, as cervical cord compression may be asymmetric. However, this reflects a limitation of segmental CHEPs, as both asymptomatic and symptomatic cervical cord compression often coexist with radiculopathies, especially at C6 and C7. CHEPs abnormalities corresponding to radiculopathic dermatomes were excluded as central markers. However, we cannot completely exclude central involvement on the radiculopathic side, either alone or in combination with peripheral pathology.

The proportion of neurophysiological abnormalities detected by the routinely used neurophysiological methods (SEPs, MEPs, NCS/EMG) in the current study was consistent with the findings reported in our previous studies. We have studied several cohorts of ADCC patients [9–12, 23] using multimodal neurophysiological methods (Table 5). Pooled data from all 464 ADCC subjects show results that were pooled, the sensitivity of SEPs was 19.8%, that of MEPs was 15.3%, and that of EMG was 19.4%, which is fully consistent with the results of this study. Comparing our results with previous studies is challenging due to limited and conflicting data on neurophysiological findings in cervical stenosis or ADCC without clinical myelopathy. Reported MEP abnormalities range from

TABLE 3 | Sensitivity of dCHEPs in patients with ADCC and DCM.

Group	Sensitivity (%)	Type of abnormality	C4 dermatome	C6 dermatome	C8 dermatome	Any abnormality/The only electrophysiological abnormality ^b
ADCC (<i>n</i> = 82)	Bilateral/Unilateral abnormality	Abolished	1.2/0.0	3.7/1.2	18.0/3.7	
		Impaired	3.7/2.4	29.3/9.8	32.9/4.9	
		Any abnormality	4.9/2.4	33.0/4.9	47.6/8.5	
		Any abnormality (without possible PNS lesion) ^a	4.9/2.4	29.3/3.7	43.9/4.9	50.0/20.7
DCM (<i>n</i> = 10)	Bilateral/Unilateral abnormality	Abolished	20.0/10.0	50.0/0.0	70.0/10.0	
		Impaired	10.0/00.0	20.0/0.0	40.0/30.0	
		Any abnormality	30.0/10.0	70.0/0.0	80.0/20.0	
		Any abnormality (without possible PNS lesion) ^a	30.0/10.0	50.0/0.0	60.0/0.0	80.0/20.0

Note: Data expressed as relative frequency of abnormalities.

Abbreviations: ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; dCHEPs, dermatomal contact heat evoked potentials; DCM, degenerative cervical myelopathy; PNS, peripheral nervous system.

^adCHEPs abnormalities with concomitant PNS lesion documented clinically and by EMG were not considered reliable due to a central lesion at the level of the cervical spinal cord and were not included in the calculation of sensitivity.

^bAny dCHEPs abnormality in individual patients.

TABLE 4 | Pairwise associations between abnormal findings in neurophysiological tests (Fisher's exact test). Pooled data from ADCC ($n=82$) and DCM ($n=10$) patients.

Methods in comparison	Cross tables 2×2	a	b	OR	95% CI	Fisher p (two-tailed)
		c	d			
CHEPs vs. SEPs	20	29		1.78	0.74–4.28	0.273
	12	31				
CHEPs vs. MEPs	20	29		6.72	2.07–21.80	0.001
	4	39				
CHEPs vs. EMG	14	35		8.20	1.74–38.59	0.003
	2	41				
SEPs vs. MEPs	17	15		8.58	3.00–24.53	<0.001
	7	53				
SEPs vs. EMG	9	23		3.13	1.04–9.41	0.046
	7	56				
MEPs vs. EMG	11	13		10.66	3.17–35.90	<0.001
	5	63				

Note: a = both methods in comparison abnormal. b = abnormal in first method, normal in second. c = normal in first method, abnormal in second. d = both methods in comparison normal. OR: odds ratio: expresses the likelihood of an abnormal finding in the second method given an abnormal finding in the first method. OR > 1 indicates a positive association, OR < 1 a negative association, and OR $\approx$ 1 no relevant association. CI: the 95% confidence interval: reflects the precision of the estimate. Abbreviations: ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; CHEPs, contact-heat evoked potential; DCM, degenerative cervical myelopathy; EMG, electromyography; MEPs, motor evoked potentials; SEPs, somatosensory evoked potentials.

8% [24], 11% [25], and 25% [26], up to 65% in patients with radiculopathy but no overt myelopathy [27]. Abnormal SEPs were found in 4.3% [24] and 37.5% [28].

In DCM patients, the proportion of abnormalities detected by routine neurophysiological methods reached 70%, which is very similar to our previous DCM cohorts [12, 29] (Table 5). The sensitivity of SEPs in DCM reported by other research groups varied widely from 41% to 100% [5, 30, 31] and that of MEPs from 43% to 100% [25, 31–35], depending on the technique used and the severity of the myelopathy.

Correlating the results of the electrophysiological methods used on individual patients revealed two clusters of abnormalities. The first cluster consists of CHEP, EMG and MEP abnormalities that map the function of the anterior part of the cervical spinal cord. This area is predominantly compressed due to degenerative cervical cord compression. The second cluster comprises dysfunction of the long tracts mapped by SEP and MEP. These tracts may be injured by mechanisms other than direct compression, such as other types of mechanical stress. Despite the high sensitivity of dCHEPs, combining them with other electrophysiological methods may provide additional insight into the potential mechanisms of cervical cord injury in DCM and pre-myelopathic states.

Our study has several limitations. The DCM cohort is not large enough to be representative, but our primary aim was to study the ADCC population. Our normal limits for CHEPs findings were obtained by evaluating a control group of healthy volunteers who were younger than the ADCC and DCM groups studied. However, our limits are well comparable to those published

by Jutzeler et al. [18]. Furthermore, our study did not consider age, sex or height when evaluating the CHEPs data, even though published normative sets provide stratification by these parameters. This is because the published, stratified datasets only provide data for normal baseline protocols [36], use protocols that differ from ours [37], or only reflect response latencies rather than amplitudes [37]. Therefore, they would not allow us to apply the age/height-stratified approach to all our data. Another limitation is that our clinical evaluation was not detailed enough to detect subtle impairment of pain and temperature sensation as a result of spinothalamic dysfunction.

We are also aware that defining ADCC as an exclusionary diagnosis to the current diagnostic definition of DCM, which is based on the presence of clinical myelopathic symptoms and signs, may be somewhat controversial given the significant overlap between these two conditions. The current findings of electrophysiological, microstructural and biochemical impairment or dysfunction of the cervical spinal cord may lead to a redefinition of the diagnosis of early DCM in the future [38].

Overall, we confirmed that dCHEPs is the most sensitive neurophysiological method for detecting cervical cord dysfunction or injury not only in clinically symptomatic DCM but also in ADCC.

This method appears to be a valuable adjunct to MRI, which mainly reflects structural cord involvement, in the assessment of all stages of degenerative cervical cord compression and injury, including pre-symptomatic stages. Its practical value in the management of patients with ADCC, including its prognostic value, remains to be demonstrated.

TABLE 5 | Overview of the results of electrophysiological studies in different cohorts of ADCC and DCM patients published by our centre.

	SEPs		All patients		MEPs		All patients		EMG		All patients	
	sensitivity (%)	Abnormal patients (N)	(N)		sensitivity (%)		(N)		sensitivity (%)		(N)	
ADCC												
Bednarik et al., 2004 [23]	15.2	10	66		19.7	13	66		21.2	14	66	
Bednarik et al., 2008 [9]	18.6	37	199		18.6	37	199		23.1	46	199	
Kadanka et al., 2017 [10]	15.2	17	112		8.9	10	112		6.3	7	112	
Valosek et al., 2021 [12]	32.2	28	87		12.6	11	87		26.1	24	92	
Total (N)		92	464			71	464			91	469	
Averaged sensitivity (%)	19.8				15.3				19.4			
DCM												
Bednarik et al., 1999 [6]	68.8	42	61		68.8	42	61					
Valosek et al., 2021 [12]	72.2	13	18		66.7	12	18		64.7	11	17	
Total (N)		55	79			54	79			11	17	
Averaged sensitivity (%)	69.6				68.3				64.7			

Abbreviations: ADCC, asymptomatic degenerative cervical cord compression; DCM, degenerative cervical myelopathy; EMG, electromyography; MEPs, motor evoked potentials; SEPs, somatosensory evoked potentials.

Author Contributions

Lubica Joppekova: writing – review and editing (equal), visualization (equal), project administration (equal), investigation (equal). **Adam Betík:** investigation (equal), data curation (lead), software (supporting). **Lucia Bakosova:** formal analysis (equal), project administration (supporting). **Iva Srotova:** investigation (equal), writing – review and editing (equal). **Tomas Rohan:** methodology (equal), investigation (supporting). **Milos Kerkovsky:** methodology (equal), investigation (supporting). **Marek Dostal:** methodology (equal), investigation (supporting). **Martin Nemec:** investigation (equal), formal analysis (supporting). **Jan Valosek:** methodology (equal), investigation (supporting), formal analysis (supporting). **Josef Bednarik:** conceptualization (supporting); writing – original draft (lead), funding acquisition (lead), writing – review and editing (supporting), validation (equal). **Eva Vlckova:** methodology (lead), formal analysis (lead), conceptualization (lead); writing – original draft (supporting); writing – review and editing (equal), project administration (equal), visualization (equal), validation (equal).

Acknowledgements

The authors would like to thank Jana Flegrova for her assistance with the neurophysiological examination and Dasa Kratochvilova for her help with the administration of the project.

Funding

Study support was provided by the Czech Health Research Council grant NU 22-04-00024, by the Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organizations (FNBr, 65269705), and by the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (MUNI/A/1522/2024).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

1. C. M. Zipser, K. Margetis, K. M. Pedro, et al., “Increasing Awareness of Degenerative Cervical Myelopathy: A Preventative Cause of Non-Traumatic Spinal Cord Injury,” *Spinal Cord* 59 (2021): 1216–1268, <https://doi.org/10.1038/s41393-021-00711-8>.
2. B. Davies, O. Mowforth, A. A. Gharooni, et al., “A New Framework for Investigating the Biological Basis of Degenerative Cervical Myelopathy (DCM) [AO Spine RECODE-DCM Research Priority Number 5]: Mechanical Stress, Vulnerability and Time,” *Global Spine Journal* 12 (2022): 78S–96S, <https://doi.org/10.1177/21925682211057546>.
3. T. Horak, M. Horakova, M. Kerkovsky, et al., “Evidence-Based Commentary on the Diagnosis, Management, and Further Research of Degenerative Cervical Spinal Cord Compression in the Absence of Clinical Symptoms of Myelopathy,” *Frontiers in Neurology* 15 (2024): 1341371, <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1341371>.
4. V. Agrawal, F. Yasin, R. Yurac, et al., “A Systematic Review of Current Terminology for Conditions Preceding Degenerative Cervical Myelopathy: Evidence to Inform an AO Spine Expert Opinion Statement,” *Brain and Spine* 3 (2023): 102076, <https://doi.org/10.1016/j.bas.2023.102076>.
5. D. Restuccia, V. Di Lazzaro, M. Lo Monaco, et al., “Somatosensory Evoked Potentials in the Diagnosis of Cervical Spondylotic Myelopathy,” *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 32, no. 7–8 (1992): 389–395.
6. J. Bednarik, Z. Kadanka, S. Vohanka, et al., “The Value of Somatosensory and Motor-Evoked Potentials in Predicting and Monitoring the Effect of Therapy in Spondylotic Cervical Myelopathy (Prospective Randomised Study),” *Spine* 24 (1999): 1593–1598, <https://doi.org/10.1097/00007632-199908010-00014>.
7. R. Nardone, Y. Höller, F. Brigo, et al., “The Contribution of Neurophysiology in the Diagnosis and Management of Cervical Spondylotic Myelopathy: A Review,” *Spinal Cord* 54, no. 10 (2016): 756–766, <https://doi.org/10.1038/sc.2016.82>.
8. J. Bednarik, Z. Kadanka, S. Vohanka, et al., “The Value of Somatosensory and Motor Evoked Potentials in Pre-Clinical Spondylotic Cervical Cord Compression,” *European Spine Journal* 7 (1998): 493–500, <https://doi.org/10.1007/s005860050113>.
9. J. Bednarik, Z. Kadanka, L. Dusek, et al., “Presymptomatic Spondylotic Cervical Myelopathy—An Updated Predictive Model,” *European Spine Journal* 17 (2008): 421–431, <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0585-1>.
10. Z. Kadanka, B. Adamova, M. Kerkovsky, et al., “Predictors of Symptomatic Myelopathy in Degenerative Cervical Spinal Cord Compression,” *Brain and Behavior* 7 (2017): e00797, <https://doi.org/10.1002/brb3.797>.
11. J. R. Wilson, S. Barry, D. J. Fischer, et al., “Frequency, Timing, and Predictors of Neurological Dysfunction in the Nonmyelopathic Patient With Cervical Spinal Cord Compression, Canal Stenosis, and/or Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament,” *Spine* 38 (2013): S37–S54, <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182a7f2e7>.
12. J. Valošek, R. Labounek, T. Horák, et al., “Diffusion MRI Reveals Tract-Specific Microstructural Correlates of Neurophysiological Impairments in Non-Myelopathic and Myelopathic Spinal Cord Compression,” *European Journal of Neurology* 28, no. 11 (2021): 3784–3797, <https://doi.org/10.1111/ene.15027>.
13. C. R. Jutzeler, A. Ulrich, B. Huber, J. Rosner, J. L. K. Kramer, and A. Curt, “Improved Diagnosis of Cervical Spondylotic Myelopathy With Contact Heat Evoked Potentials,” *Journal of Neurotrauma* 34 (2017): 2045–2053, <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4891>.
14. P. S. Scheuren, G. David, J. L. K. Kramer, et al., “Combined Neurophysiologic and Neuroimaging Approach to Reveal the Structure-Function Paradox in Cervical Myelopathy,” *Neurology* 97, no. 15 (2021): e1512–e1522, <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012643>.
15. P. S. Scheuren, M. Hupp, N. Pfender, et al., “Spinal Cord Impairment in Degenerative Cervical Myelopathy Beyond MRI Lesions,” *European Journal of Neurology* 32, no. 1 (2025): e70001, <https://doi.org/10.1111/ene.70001>.
16. I. Kovalova, M. Kerkovsky, Z. Kadanka, et al., “Prevalence and Imaging Characteristics of Nonmyelopathic and Myelopathic Spondylotic Cervical Cord Compression,” *Spine* 41, no. 24 (2016): 1908–1916, <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001842>.
17. J. Cohen-Adad, E. Alonso-Ortiz, M. Abramovic, et al., “Generic Acquisition Protocol for Quantitative MRI of the Spinal Cord,” *Nat Protoc* 16, no. 10 (2021): 4611–4632, <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00588-0>.
18. C. R. Jutzeler, J. Rosner, J. Rinert, J. L. K. Kramer, and A. Curt, “Normative Data for the Segmental Acquisition of Contact Heat Evoked Potentials in Cervical Dermatomes,” *Scientific Reports* 6 (2016): 34660, <https://doi.org/10.1038/srep34660>.
19. J. L. Kramer, J. Haefeli, A. Curt, J. L. K. Kramer, and J. D. Steeves, “Increased Baseline Temperature Improves the Acquisition of Contact Heat Evoked Potentials After Spinal Cord Injury,” *Clinical*

- Neurophysiology* 123 (2012): 582–589, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.08.013>.
20. J. Haefeli, J. L. Kramer, J. Blum, J. L. K. Kramer, and A. Curt, “Assessment of Spinothalamic Tract Function Beyond Pinprick in Spinal Cord Lesions: A Contact Heat Evoked Potential Study,” *Neurorehabilitation and Neural Repair* 28 (2013): 494–503, <https://doi.org/10.1177/1545968313517755>.
21. J. Raputová, E. Vlčková, J. Kočica, et al., “Contact Heat Evoked Potentials—Impact of Physiological Variables,” *Ceskoslovenská Neurologie a Neurochirurgie* 82 (2019): 76–83, <https://doi.org/10.14735/amcsn.n201976>.
22. N. Pfender, C. R. Jutzeler, M. Hubli, et al., “Potential Thresholds of Critically Increased Cardiac-Related Spinal Cord Motion in Degenerative Cervical Myelopathy,” *Frontiers in Neurology* 15 (2024): 1411182, <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411182>.
23. J. Bednarik, Z. Kadanka, L. Dusek, et al., “Pre-Symptomatic Spondylotic Cervical Cord Compression,” *Spine* 29 (2004): 2260–2269, <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000142434.02579.84>.
24. D. L. J. Tavy, H. Franssen, R. W. M. Keunen, A. R. Wattendorff, R. E. M. Hekster, and A. C. van Huffelen, “Motor and Somatosensory Evoked Potentials in Asymptomatic Spondylotic Cord Compression,” *Muscle & Nerve* 22 (1999): 628–634.
25. A. Maertens de Noordhout, J. M. Remacle, J. L. Pepin, et al., “Magnetic Stimulation of the Motor Cortex in Cervical Spondylosis,” *Neurology* 41 (1991): 75–80, <https://doi.org/10.1212/wnl.41.1.75>.
26. D. L. Tavy, G. L. Wagner, R. W. Keunen, A. R. Wattendorff, R. E. Hekster, and H. Franssen, “Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy: Clinical and Radiological Correlations,” *Muscle & Nerve* 17 (1994): 235–241, <https://doi.org/10.1002/mus.880170215>.
27. A. Travlos, B. Pant, and A. Eisen, “Transcranial Magnetic Stimulation for Detection of Preclinical Cervical Spondylotic Myelopathy,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 73 (1992): 442–446.
28. M. R. Khan, A. McInnes, and S. P. Hughes, “Neurophysiological Studies in Cervical Spondylosis,” *Journal of Spinal Disorders* 2 (1989): 163–169.
29. J. Bednařík, Z. Kadaňka, and S. Vohánka, “Median Nerve Mononeuropathy in Spondylotic Cervical Myelopathy: Double Crush Syndrome?,” *Journal of Neurology* 246 (1999): 544–551, <https://doi.org/10.1007/s004150050401>.
30. D. Restuccia, M. Valeriani, V. Di Lazzaro, et al., “Somatosensory Evoked Potentials After Multisegmental Upper Limb Stimulation in Diagnosis of Cervical Spondylotic Myelopathy,” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 57 (1994): 301–308, <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.3.301>.
31. A. Nové-Josserand, N. André-Obadia, and F. Mauguière, “Cervical Spondylotic Myelopathy: Motor and Somatosensory Evoked Potentials, Clinical and Radiological Correlation,” *Revue Neurologique* 158, no. 12 (2002): 1191–1197.
32. D. J. Jaskolski, J. A. Jarratt, and J. Jakubowski, “Clinical Evaluation of Magnetic Stimulation in Cervical Spondylosis,” *British Journal of Neurosurgery* 3 (1989): 541–548, <https://doi.org/10.3109/02688698909002845>.
33. V. Di Lazzaro, D. Restuccia, C. Colosimo, et al., “The Contribution of Magnetic Stimulation of the Motor Cortex to the Diagnosis of Cervical Spondylotic Myelopathy: Correlation of Central Motor Conduction to Distal and Proximal Upper Limb Muscles With Clinical and MRI Findings,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 85 (1992): 311–320, [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90107-m](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90107-m).
34. T. Rikita, N. Tanaka, K. Nakanishi, et al., “The Relationship Between Central Motor Conduction Time and Spinal Cord Compression in Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy,” *Spinal Cord* 55 (2017): 419–426, <https://doi.org/10.1038/sc.2016.130>.
35. J. Takahashi, H. Hirabayashi, H. Hashidate, et al., “Assessment of Cervical Myelopathy Using Transcranial Magnetic Stimulation and Prediction of Prognosis After Laminoplasty,” *Spine* 33 (2008): E15–E20, <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31815e5dae>.
36. Y. Granovsky, P. Anand, A. Nakae, et al., “Normative Data for Aδ Contact Heat Evoked Potentials in Adult Population: A Multicenter Study,” *Pain* 157, no. 5 (2016): 1156–1163, <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000495>.
37. B. Sun, H. Wang, Z. Chen, F. Cui, F. Yang, and X. Huang, “Contact Heat Evoked Potentials in China: Normal Values and Reproducibility,” *Frontiers in Human Neuroscience* 15 (2022): 747553, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.747553>.
38. T. Horak, M. Horakova, A. Svatkova, et al., “In Vivo Molecular Signatures of Cervical Spinal Cord Pathology in Degenerative Compression,” *Journal of Neurotrauma* 38, no. 21 (2021): 2999–3010, <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0151>.

Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section. **Table S1:** The list of symptoms and signs of possible clinically symptomatic cervical myelopathy. **Table S2:** Normal values established in a control group of 91 healthy volunteers [50 women, 42 men, age 34.6 + 14.7, 27–82 years (mean + SD, min–max), height 172.9 + 8.9, 152–195 cm (mean + SD, min–max)]. The values of individual parameters in this normative set were published in the article Raputova et al. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115: 76–83. This normative data set was used to derive normative data at the level of the mean + 2SD for latencies, and at the level of the 5th percentile for amplitudes.

Srotova I, Kocica J, Vollert J, et al. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis. Eur J Pain. 2021;25(3):573-594. doi:10.1002/ejp.1695

Studie detailně hodnotí senzitivní a modulační profily bolesti u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) s centrální neuropatickou bolestí končetin (central neuropathic extremity pain- CNEP; n = 56) pomocí standardizovaného QST (DFNS protokol) a dynamických QST metod (temporal summation, CPM). Výsledky jsou porovnávány s pacienty s RS bez neuropatické bolesti (n = 63) a se zdravými kontrolami (n = 73).

U pacientů s RS a CNEP převažuje ztrátový typ senzitivních změn („sensory loss“) v termických i mechanických modalitách, a je u nich významně častější než u pacientů bez bolesti. Tento náález odpovídá konceptu deaferentační centrální bolesti, podmíněné postižením spinotalamokortikálních drah a vyšší mírou disability.

Současně byla prokázána častější přítomnost termické a tlakové hyperalgie jak u RS pacientů s bolestí, tak i bez bolesti, ve srovnání se zdravými kontrolami. Tento náález ukazuje, že centrální změny zpracování bolesti u RS nejsou vázány pouze na přítomnost spontánní bolesti a vyskytují se i u pacientů, u nichž zatím k rozvoji spontánní chronické bolesti nedošlo (a je otázkou pro budoucí výzkumné projekty, zda mají takové změny prediktivní charakter pro budoucí rozvoj bolesti u těchto pacientů).

Dynamické testy (temporal summation, CPM) neprokázaly rozdíly mezi skupinami, což svědčí proti významné roli centrální senzitivizace či poruchy descendentní inhibice v patofyziologii CNEP. Tento závěr je v souladu i s daty z jiných neuropatií, zejména diabetické, kde „gain-of-function“ fenomény nevysvětlují přítomnost spontánní bolesti.

Výsledky zapadají do širšího konceptu patofyziologie neuropatické bolesti, kde je u bolestivých forem různých onemocnění postižujících somatosenzitivní nervový systém často přítomna výraznější senzitivní ztráta jako projev pokročilejší léze příslušných nervových struktur/drah, zatímco hyperalgie má omezený vysvětlující význam. Studie tak rozšiřuje koncept „sensory loss“ fenotypu i na oblast centrální neuropatické bolesti u RS.

Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis

Iva Srotova¹ | Jan Kocica^{1,2} | Jan Vollert^{3,4} | Jan Kolcava^{1,2} | Monika Hulova^{1,2} | Jiří Jarkovsky⁵ | Ladislav Dusek⁵ | Josef Bednarik^{1,2,6} | Eva Vlckova^{1,2,6}

¹Department of Neurology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Pain Research, Faculty of Medicine, Department of Surgery & Cancer, Chelsea and Westminster Campus, Imperial College London, London, UK

⁴Neurophysiology, Center for Biomedicine and Medical Technology Mannheim (CBTM), Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls-University, Heidelberg, Germany

⁵Institute for Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Brno, Czech Republic

⁶Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Correspondence

Eva Vlckova, Department of Neurology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 62500 Brno, Czech Republic.
Email: evlckova@email.cz

Abstract

Background: Central neuropathic extremity pain (CNEP) is the most frequent type of pain in multiple sclerosis (MS). The aim of the present study was to evaluate sensory and pain modulation profiles in MS patients with CNEP.

Methods: In a single-centre observational study, a group of 56 CNEP MS patients was compared with 63 pain-free MS patients and with a sex- and age-adjusted control group. Standardized quantitative sensory testing (QST) and dynamic QST (dQST) protocols comprising temporal summation and conditioned pain modulation tests were used to compare sensory profiles.

Results: Loss-type QST abnormalities in both thermal and mechanical QST modalities prevailed in both MS subgroups and correlated significantly with higher degree of disability expressed as Expanded Disability Status Scale (EDSS). Comparison of sensory phenotypes disclosed a higher frequency of the ‘sensory loss’ prototypic sensory phenotype in the CNEP subgroup (30%) compared with pain-free MS patients (6%; $p = .003$).

Conclusion: The role of aging process and higher lesion load in the spinothalamic pathway might be possible explanation for pain development in this particular ‘deafferentation’ subtype of central neuropathic pain in MS. We were unable to support the role of central sensitization or endogenous facilitatory and inhibitory mechanisms in the development of CNEP in MS.

Significance: This article presents higher prevalence of the ‘sensory loss’ prototypic sensory phenotype in multiple sclerosis patients with central extremity neuropathic pain compared to pain-free patients. Higher degree of disability underlines the possible role of higher lesion load in the somatosensory pathways in this particular ‘deafferentation’ type of central neuropathic pain.

1 | BACKGROUND

Pain is a common symptom in patients with multiple sclerosis (MS) with a varying prevalence between 29% and 86% of the MS population (Ferraro et al., 2018; Osterberg &

Boivie, 2010; Solaro et al., 2004). Pain may even appear as the initial manifestation of MS disease in up to 23% of MS patients (O'Connor et al., 2008; Stenager et al., 1991), or even before the diagnosis (Yusuf et al., 2020). In a recent well-conducted multicenter study (Heitmann et al., 2020), even 40% of the patients with clinically isolated syndrome presented

Iva Srotova and Jan Kocica contributed equally.

with pain, although neuropathic pain was infrequent (2%). The clinical associations and natural history of pain in MS, however, require clarification.

Multiple sclerosis patients may suffer from various types of pain. Central neuropathic extremity pain (CNEP) is the most frequently described and meta-analysis established its prevalence as 27% (Foley et al., 2013), while a recent study found a lower prevalence of 8% of CNEP (Solaro et al., 2018). Chronic neuropathic pain in MS showed the increased risk for pain treatment (hazard ratio of 7.43) compared to non-MS population (Burkill et al., 2019). Trigeminal neuralgia, nociceptive pain, painful spasms, headache, pain in optic neuritis and Lhermitte's sign represent other frequent types of pain in MS (Eisenberg et al., 2010; Kalia & O'Connor, 2005; Moisset et al., 2013; Svendsen et al., 2003). A new mechanism-based classification has recently been proposed consisting of nine pain types, and the most frequent central neuropathic extremity pain was defined as ongoing extremity deafferentation pain secondary to lesions in the spinothalamocortical pathways (Truini et al., 2013). There are, however, other lesions outside the spinothalamocortical pathway, such as those in the parietal operculum, that may cause central neuropathic pain in MS (Poncet-Megemont et al., 2019). Additional studies of the natural history, mechanisms and treatment of central neuropathic extremity pain have been recommended and are of immediate concern, since most of the published studies have not specifically focussed on this type of MS-associated pain (O'Connor et al., 2008; Svendsen et al., 2005).

Knowledge of the sensory profile and the function of central modulatory mechanisms, including the endogenous facilitatory or inhibitory processes, may help to reveal the underlying mechanisms of CNEP. Several studies have reported quantitative sensory testing (QST) changes in patients with MS-associated pain (Osterberg & Boivie, 2010; Svendsen et al., 2005), or central neuropathic pain of another origin (Maier et al., 2010), but with varying results. Some of these studies (Maier et al., 2010; Svendsen et al., 2005) also included the evaluation of temporal summation as one of the most frequently tested facilitatory mechanisms of pain modulation, but the possible role of inhibitory mechanisms (e.g. conditioned pain modulation) has not yet been systematically investigated. Possible experimental tools to evaluate the role of central sensitization in the pathophysiology of neuropathic pain include widespread hyperalgesia, temporal and spatial summation and descending pain modulation (Arendt-Nielsen et al., 2018).

We thus aimed to confirm the role of a lesion or disease of the spinothalamocortical pathway in the CNEP as a prototype of 'deafferentation' central neuropathic pain and to disclose possible role of other pathophysiological mechanisms believed to be responsible for development of a chronic central pain. For that purpose we evaluated sensory (using the QST protocol developed by the German Research Network

on Neuropathic Pain; Rolke et al., 2006) and pain modulation abnormalities (the latter employing dynamic Quantitative Sensory Testing [dQST]; Yarnitsky et al., 2015), and used a recently suggested algorithm allocating patients into prototypical sensory phenotypes (Baron et al., 2017; Vollert et al., 2017, 2018) in a well-defined group of MS patients suffering from CNEP.

2 | METHODS

2.1 | Study design and samples

Data were collected in a single-centre prospective observational study involving the MS unit of a large tertiary university hospital. Screening started in January 2015. The group investigated consisted of all registered MS patients who complied with the inclusion criteria; screening continued until December 2018 to include all newly referred MS patients until a minimal sample of CNEP patients (calculated as $n = 51$ according to the power analysis) had been gathered and examined. Basic inclusion criteria for the group were a diagnosis of relapsing-remitting MS (RRMS) or clinically isolated syndrome (CIS) based on the McDonald criteria (Polman et al., 2011) and age above 18 years ($n = 1,305$, see Figure 1).

All MS patients were interviewed and their medical history files were reviewed in order to collect demographic data, diagnoses, clinical course and duration of their disease, and types of disease-modifying and treatment previously employed, as well as any other concomitant medication and comorbidities. A comprehensive neurological examination included assessment of light touch (using a brush), pain (pinprick), temperature (TipTherm) and vibration sensation (128 Hz tuning fork), deep-tendon reflexes, muscle bulk and motor power using the motor Medical Research Council (mMRC) scale. The degree of disability was graded by means of the expanded disability status scale (EDSS; Kurtzke, 1983). Spasticity in all four limbs was assessed with the modified Ashworth spasticity scale and the sum of scores from both upper (or lower) limbs provided a summed spasticity score for upper/lower extremities (0–8), where the higher values indicate more severe spasticity (Katz et al., 1992).

Based on structured interviews, RRMS and CIS patients were divided into pain-suffering and pain-free subgroups. Painful patients were asked about the presence of pain, its duration, localization, character, clinical course and about analgesic therapy. The intensity of pain at the time of examination as well as the mean and maximum intensity of pain within the last month, together with pain during physical activity, were assessed by means of NRS. Factors relieving or exacerbating pain were also recorded. Pain characteristics were also assessed with the validated Czech version of the Neuropathic

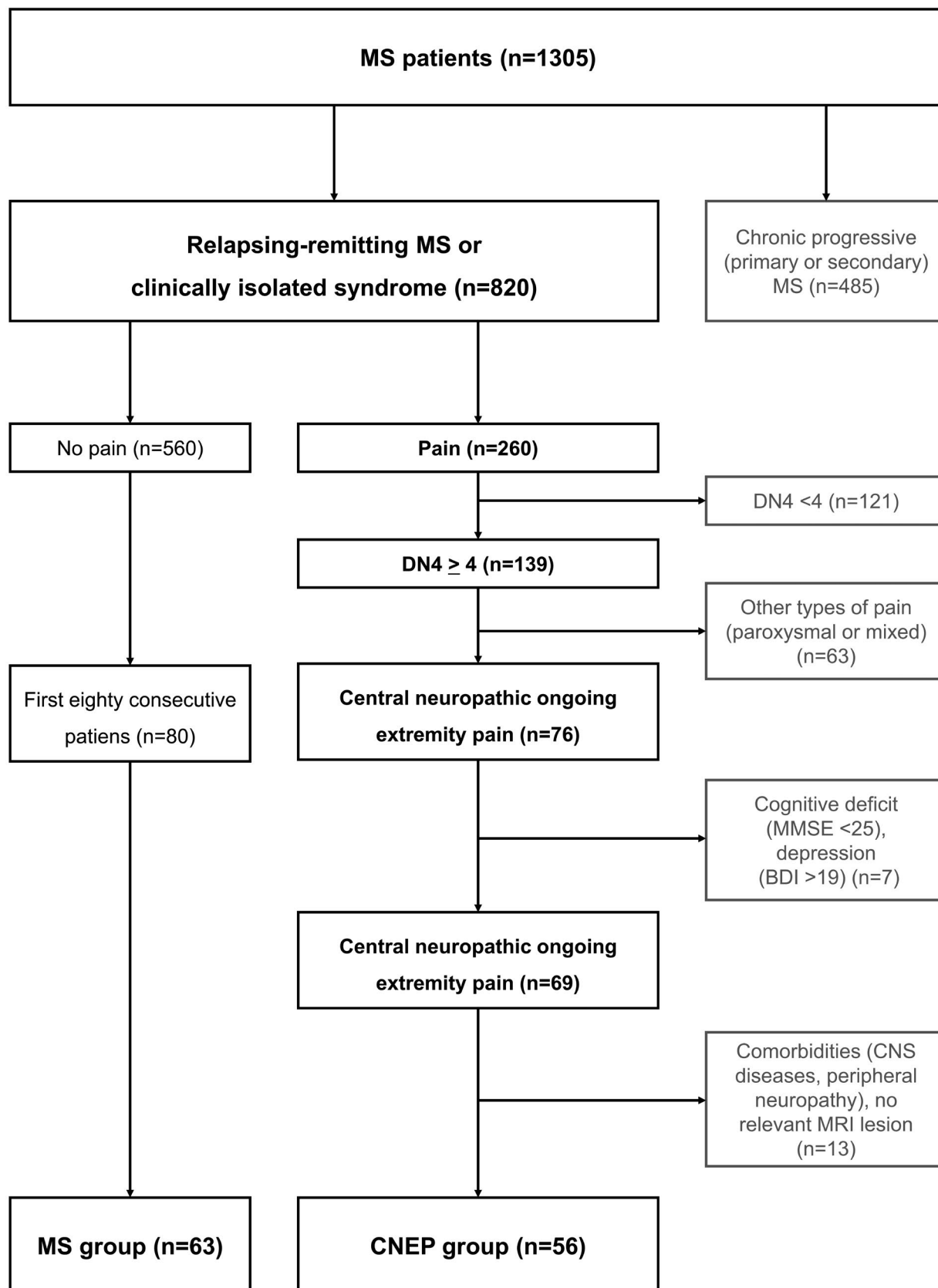


FIGURE 1 Flow diagram of study participant recruitment and the criteria used to subdivide the participants into subgroups. Key: BDI, Beck Depression Inventory; CNEP, central neuropathic extremity pain; CNS, Central Nervous System; DN4, Neuropathic pain diagnostic questionnaire; MMSE, Mini-Mental Status Examination; MS, multiple sclerosis

Pain Symptom Inventory (NPSI) questionnaire (Bouhassira et al., 2004; Srotova, Vlckova, Strakova, Kincova, Ryba, et al., 2015).

Patients reporting pain were further evaluated by means of the DN4 questionnaire (Bouhassira et al., 2005) and patients with a DN4 score of ≥ 4 were further evaluated with respect to the presence of the exclusion criteria below (Figure 1).

2.2 | Exclusion criteria

- Other neuropathic pain (largely paroxysmal–trigeminal neuralgia and Lhermitte's phenomenon, and mixed pain—painful tonic spasms and spasticity pains) constituted grounds for exclusion. Further non-neuropathic types of pain were largely excluded by a DN4 score of < 4 (i.e. musculoskeletal pain and that associated with optic neuritis, and/or migraine; Truini et al., 2013);
- Any other neurological disease possibly giving rise to pain or affecting the somatosensory system (particularly peripheral neuropathy and non-MS myelopathy);
- The presence of other CNS lesions or diseases affecting the central somatosensory pathway or explaining extremity pain (based on patient files and history);
- The presence of polyneuropathy was excluded by the previously-performed clinical examination and routine nerve conduction studies, together with needle electromyography (NCS/EMG) from both upper and lower extremities with particular focus on painful regions to exclude peripheral neuropathy or radiculopathy as a cause of pain. The NCS/EMG examination was performed using a Keypoint Dantec type IV electromyograph system (Dantec, Skovlunde, Denmark). Motor and sensory nerve conduction studies of the median, ulnar, peroneal and tibial nerves, including 20 consecutive *F*-waves as well as needle EMG from related muscles, were performed in a standard manner and were processed in terms of our own reference values related to age and height (Kadanka et al., 1994), which are very close to Kimura (Kimura, 2013).
- In 11 patients suffering from painful feet in a distal symmetrical distribution in the lower limbs, possibly mimicking small-fibre neuropathy, standard methodology skin-punch biopsy (Vlcková-Moravcová et al., 2008) was also performed. A normal result for intra-epidermal nerve-fibre densities was obtained in all cases.
- The presence of diseases or conditions frequently associated with neuropathy (predominantly impaired glucose metabolism, chronic alcoholism, paraproteinemia, malignancy, chemotherapy or other neurotoxic drugs, B12 avitaminosis) was excluded by review of patient files, history and blood tests (fasting glucose, vitamin B12 and folate levels, thyroid hormones, serum protein electrophoresis,

blood count, serum creatinine, bilirubin, transaminases and carbohydrate-deficient transferrin).

- Decrease in cognitive functions (due to any disease including MS or medication) established by a Mini-Mental State Examination score (MMSE; Folstein et al., 1975) of ≤ 25 ;
- Moderate to severe depression established by a Beck Depression Inventory (BDI) score of > 19 (Beck et al., 1961).
- All patients underwent at least one magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord using the standardized MRI protocol dedicated to evaluation of MS patients. MRI findings of 69 CNEP MS patients at the chronic stable phase of the disease (not during the attack) were revised with respect to the presence and localization of possible lesions of the somatosensory pathway in the spinal cord and/or brain and their relation to the distribution of extremity pain. Seven patients out of 69 had no detectable MRI demyelinating lesion in the area corresponding with the location of spinothalamocortical pathway and were not included into the final group.

Finally, pain-suffering MS patients with ongoing extremity pain, and complying with inclusion, in the absence of exclusion criteria, formed the central neuropathic extremity pain (**CNEP-MS**) group ($n = 56$; Figure 1). Four of them (7.1%) were classified as CIS according to the 2010 McDonald criteria (Polman et al., 2011). In three of the CIS patients, specific oligoclonal bands were detected in cerebrospinal fluid and the last one experienced another clinical attack 2 years later. All of them could thus be classified as MS according to the recent 2017 McDonald criteria (Thompson et al., 2018). In addition to 'neuropathic' DN4 score, all patients complied with a diagnosis of definite neuropathic pain (Finnerup et al., 2016; Treede et al., 2008) based on plausible neuro-anatomical distribution, exclusion of other likely causes of pain, and an appropriate demyelinating lesion on imaging. Extremity pain was defined as that evident in at least one extremity, ongoing and of at least 1 month's duration with a mean daily intensity of > 3 using a numeric rating scale of 0–10 (NRS; 0 represents 'no pain' and 10 represents 'the worst pain I can imagine').

In addition, two control groups were established:

- The first 80 consecutive painless MS patients (of 560 detected—Figure 1) were further evaluated with respect to inclusion/exclusion criteria and those that complied with them form the pain-free MS group (**MS group**; $n = 63$) for comparison with the CNEP-MS group. Six of them (9.5%) were classified as CIS according to the 2010 McDonald criteria (Polman et al., 2011). In four of the six CIS patients, specific oligoclonal bands were detected in CSF, one experienced another clinical attack a years later and in the last one, the control MR scan (performed 2 years

later) showed new significant juxtacortical and brain stem lesions which fulfilled the criteria for dissemination in time and space. All of these patients could thus currently be classified as MS (Thompson et al., 2018);

- A group of healthy volunteers (**CS group; $n = 75$**), age- and sex-adjusted to the MS groups (mean age 36.3 ± 12.9 vs. 37.7 ± 9.5 years in pooled MS patients; proportion of women 66.7% vs. 68.9% in pooled MS patients), for comparison with both MS groups of patients. Most of the healthy controls were recruited from among the investigator's colleagues and relatives.

Both control groups underwent the same procedures as CNEP-MS patients and had to comply with the same exclusion criteria.

All subjects included into the study has no missing data for each variable of interest including QST and dQST.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and informed consent was obtained. The study was approved by the 'Ethical Committee of the University Hospital, Brno—IRB number 01-01042012/EK'. Informed consent was obtained from each subject.

2.2.1 | Quantitative sensory testing

Subjects in all three groups underwent QST and dQST examination. All the tests were performed on one occasion in the morning hours in ambient conditions in a quiet room with no distractions and a temperature of 20° – 22°C . According to published recommendations, (Lewis et al., 2012) all the patients and healthy volunteers were asked to avoid any alcoholic drink or caffeine for at least 24 hr prior to the examination. All the women were examined in the same (ovulatory) phase of the menstrual cycle. Pain-suffering patients were also asked not to take any analgesics on the day of examination.

2.2.2 | QST

Quantitative sensory testing was performed in a prone position on a comfortable bed. In controls and patients with symmetrical distribution of pain and other sensory symptoms, and generally no clear asymmetry in the clinical picture, testing was performed one-sidedly in hand and foot. In cases with unilateral symptoms or asymmetrical clinical findings, both (right and left) sides were tested. In pain-suffering patients, the site of maximum pain in the distal segment of the extremity was tested (as well as mirror distribution in the case of bilateral testing). In controls and pain-free individuals, the tests were performed in the thenar eminence and foot dorsum.

All the QST tests followed the standardized protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain

(*Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz*, DFNS; Rolke et al., 2006). The Czech version of the instructions used for this purpose has been validated, and the applicability of the published reference values (Magerl et al., 2010) have been confirmed for the Czech population (Srotova, Vlckova, Strakova, Kincova, Adamova, et al., 2015). In brief: Cold detection threshold (CDT), warm detection threshold (WDT), thermal sensory limen (TSL, the difference limen for alternating cold and warm stimuli) with the evaluation of number of paradoxical heat sensations (PHS), cold pain threshold (CPT), and heat pain threshold (HPT) were evaluated with a Medoc TSA 2001-II thermal sensory testing device (MEDOC, Israel) and a thermode of contact area 9.0 cm^2 . Mechanical detection threshold (MDT) was tested with the standardized set of von Frey hairs (Optihair2-Set, Marstock Nervtest) exerting a force of between 0.25 and 512 mN upon bending. Mechanical pain threshold (MPT) and mechanical pain sensitivity (MPS) were measured by means of a set of seven weighted pinprick stimulators (0.2 mm diameter flat contact area) that exert forces of between 8 and 512 mN (MRC Systems GmbH). The occurrence of dynamic mechanical allodynia (DMA) was determined with a set of three light tactile stimulators: a cotton wisp exerting a force of 3 mN, a cotton-wool tip fixed to an elastic strip exerting a force of 100 mN, and a standardized brush (Somedic) exerting a force of 200–400 mN. Wind-up ratio (WUR), the perceptual correlate of temporal pain summation for repetitive pinprick stimuli, was tested by fast repetitive stimulation using a single calibrated pinprick exerting a force of 256 mN. The vibration detection threshold (VDT) test was performed with a Rydel–Seiffer tuning fork (64 Hz, 8/8 scale) placed over a bony prominence (processus styloideus ulnae/radii, malleolus medialis/lateralis). Pressure pain threshold (PPT) was tested with a pressure gauge device (FDN200, Wagner Instruments) with a probe area of 1 cm^2 (probe diameter 1.1 cm) exerting pressures of up to $20\text{ kg/cm}^2/200\text{ N/cm}^2/2,000\text{ kPa}$. The tests were performed in the sequence, mentioned above in each location, with upper extremities tested first. For all parameters, negative (loss of function) as well as positive (gain of function) phenomena were assessed. Definitions of QST abnormalities were based on DFNS recommendations (Magerl et al., 2010; Rolke et al., 2006): if any of the individual z -values lay beyond the 95% confidence interval of the reference group (i.e. z -scores of >1.96 or <-1.96), the values were designated as absolute abnormalities. Thermal loss abnormalities were defined as $<-2\text{ SD}$ in CDT, or WDT, or TSL; mechanical loss as $<-2\text{ SD}$ in MDT, or VDT; thermal gain as $>+2\text{ SD}$ in CPT, or HPT; and mechanical gain as $>+2\text{ SD}$ in PPT, or MPT, or MPS, or WUR, or DMA. In order to display relevant combinations of sensory abnormalities, a similar coding system was used for thermal and mechanical

hypoesthesia and hyperesthesia, after (Maier et al., 2010). Moreover the use of *z*-values represents a type of standardization of the values which decreases potential age and sex differences between compared subgroups, as *z*-scores compare QST values with those of the average population of particular age and sex.

In addition, a recently suggested algorithm (Vollert et al., 2017) was employed, allocating patients into one of four sensory phenotypes. This method compares the full QST profile of each patient with four prototypical profiles that have been heuristically disclosed in a large set of patients suffering from neuropathic pain (Baron et al., 2017) and sorts each patient into the phenotype to which the QST profile is most similar (a deterministic approach). These phenotypes are mainly characterized by (a) loss of thermal and mechanical detection—‘sensory loss’; (SL), (b) intact sensory function, often combined with thermal hyperalgesia or allodynia—‘thermal hyperalgesia’ (TH); (c) loss of thermal detection, but not mechanical detection, accompanied by mechanical hyperalgesia or allodynia—‘mechanical hyperalgesia’ (MH); and (d) a largely normal sensory profile resembling that of healthy subjects—‘healthy sensory profile’ (HP; Vollert et al., 2017). These phenotypes have since been described in a wide range of neuropathic pain syndromes, such as small-fibre neuropathy (Üçeyler et al., 2018), entrapment neuropathies (Tampin et al., 2018) and leprosy (Haroun et al., 2019) and have been linked to mechanistic studies in human surrogate models of pain (Vollert et al., 2017). The frequency of each phenotype was compared between pain-suffering and pain-free MS patients.

2.2.3 | dQST

Evaluation of the pain modulation profile was performed using dynamic QST methods and thermal stimuli. Pain facilitation was measured using the temporal summation (TS) test while conditioned pain modulation (CPM) served to evaluate pain inhibition (Granot et al., 2008; Granovsky, 2013; Yarnitsky et al., 2014, 2015). Painful heat stimuli evoked by the Medoc TSA 2001-II device (Medoc, Israel) with a 9.0-cm² contact area thermode were used as tests in both. The CPM paradigm was based on that proposed by Ehde et al. (2006) and Granot et al. (2008), slightly adapted, on the basis of our previous experience of this test in the Czech population, by reducing the conditioning temperature (Kincova et al., 2016). Initially, the temperature evoking pain was set at an intensity of 60 points on the NRS scale of 0–100 after Granot et al. (2008). In all the individuals tested, test temperature ranged between 46° and 50°C. In total, five stimuli were applied with the thermode attached to the skin above right thenar eminence for

4 s, with an interstimulus interval of 12 s and increasing/decreasing temperature steps of 10°C/s, starting at 32°C (Granot et al., 2008). Immediately after each stimulus, patients reported pain intensity on the NRS 0–100 scale. ‘Painful cold’ (8°C, previously established as sufficient to evoke a CPM response in the Czech population (Kincova et al., 2016) was evoked by immersion of the left hand in a purpose-constructed, temperature-controlled water bath continuously stirred by a pump, maintaining a maximum temperature variation of $\pm 1.0^\circ\text{C}$ for 30 s.

2.3 | Test procedure

The first test stimulus was applied and its painfulness evaluated by the patient using the 0–100 NRS scale (baseline NRS 1). Immediately after the end of the first stimulus, the patient was asked to immerse his/her left hand into a cold bath (8°C). During this conditioning stimulation, the second and third stimuli were applied (each of them after 12 s of an interstimulus interval, with the left hand still immersed in the cold water) and immediately evaluated (NRS 2 + 3—conditioned). Immediately after the end of the third stimulus, the patient removed the left hand from the cold water and two additional heat test stimuli were applied (NRS 4 + 5—on-conditioned). At the very end of the test, patients were asked further to report the pain intensity evoked by the conditioning stimulation (conditioning NRS). The CPM effect was expressed either in NRS points, calculated by subtraction of the mean NRS between the two conditioned stimuli (NRS 2 and 3) from the baseline NRS (NRS 1), or as a ratio of these two values, following existing recommendations (Yarnitsky et al., 2015). The CPM was considered as effective in patients with any decrease in pain intensity during conditioning.

Temporal summation was tested by placing the TSA thermode on the volar surface with a starting temperature of 40°C. Ten phasic painful heat stimuli were applied with a peak temperature of 47°C (TS 47), an inter-stimulus interval of 2 s and increasing/decreasing temperature steps of 10°C/s. Patients were asked to report verbally their level of pain intensity at the 1st, 2nd, 5th and 10th stimuli using NRS 0–100. Once the patient had reported pain intensity at the level of 100 (or expressed severe pain and/or the wish to stop the test), the test was instantly terminated. In patients exhibiting high tolerance of this test, additional testing with a peak temperature of 49°C (TS 49) and otherwise identical parameters took place after a slight (approx. 10 cm) change of thermode position. The TS effect was expressed either as NRS points, calculated by subtraction of the first NRS level from the highest NRS level obtained during the test (usually the 5th or 10th) or as a ratio of these two values. TS was evaluated as being functional in patients with any increase of

TABLE 1 Characteristics of control subjects and MS patient subgroups

	CS group <i>N</i> = 75	MS group <i>N</i> = 63	CNEP-MS group <i>N</i> = 56	<i>p</i> ¹
Clinical data				
Females	50 (66.7%) ^{ab}	35 (55.6%) ^a	47 (83.9%) ^b	.003
Age	30.0 (23.0; 63.0) ^a	33.0 (24.0; 51.0) ^a	42.0 (27.0; 56.0) ^b	.001
BMI	23.5 (18.4; 29.0) ^a	25.4 (19.4; 34.3) ^b	23.9 (19.4; 34.2) ^{ab}	.021
BDI		9.0 (0.0; 17.0)	13.0 (4.0; 18.0)	.001
Duration of MS (time since diagnosis, years)		3.0 (1.0; 12.0)	4.5 (1.0; 13.0)	.148
CIS (acc. to McDonald 2010)		6 (9.5%)	4 (7.1%)	.460
EDSS				
Visual acuity		0.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 2.0)	.025
Cranial nerve examination		0.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 2.0)	.601
Pyramidal functions		1.0 (0.0; 4.0)	3.0 (1.0; 5.0)	<.001
Cerebellar functions		0.0 (0.0; 3.0)	0.0 (0.0; 4.0)	.353
Sensory functions		0.0 (0.0; 3.0)	2.0 (1.0; 3.0)	<.001
Bowel and bladder functions		0.0 (0.0; 2.0)	0.5 (0.0; 2.0)	.035
Cerebral functions		0.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 2.0)	.283
Ambulation		0.0 (0.0; 3.0)	1.0 (0.0; 4.0)	<.001
Total score		2.0 (0.0; 4.5)	3.5 (2.0; 6.5)	<.001
Modified Ashworth spasticity scale				
Upper limbs (0–8)		0 (0; 2)	0 (0; 2)	.115
Lower limbs (0–8)		0 (0; 4)	1.5 (0; 6)	.032

Note: Descriptive statistics: median (5th–95th percentiles) for continuous variables, absolute and relative frequencies for categorical variables.

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; BMI, Body Mass Index; CIS, Clinically Isolated Syndrome; CNEP, central neuropathic extremity pain multiple sclerosis patients; CS, control subjects; EDSS, Extended Disability Status Scale; MS, pain-free multiple sclerosis patients.

^{a,b,c}Superscript letters denote statistically significant differences between groups in post hoc analysis (Mann–Whitney *U* test for continuous variables and *z*-test for categorical variables with Bonferroni correction); same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups.

¹*p*-value of non-parametric Kruskal–Wallis (for comparison of all three groups) or Mann–Whitney (for two-group comparisons) tests for continuous variables, *p*-value of Fisher's exact test for categorical variables; statistically significant differences are expressed in bold type (*p* < .05).

NRS values during repeated stimulation (Chung et al., 2008; Dengler-Crish et al., 2011; Reynolds et al., 2017).

2.3.1 | Statistical evaluation

At the beginning of the study, the estimated sample size of about 50 was set as a convenience sample, expected to allow to look for an effect size above 0.5. Later on, a power analysis to confirm such a sample size estimation was

performed based on the results of a previous QST study (Raputova et al., 2017). This study compared QST parameters between painful and painless diabetic polyneuropathy and found the effect size *d* between the groups above 0.5 for both key QST parameters - CDT and WDT. With the power of test set to 0.8 and the significance level alpha set to 0.05, we estimated the minimal sample size as 51 subjects in each group. Standard descriptive statistics were applied in the analysis: absolute and relative frequencies for categorical variables and median with 5th–95th percentile range for

continuous variables. The statistical significance of differences among control subjects and MS-patients with or without neuropathic pain was tested using Fisher's exact test for categorical variables and non-parametric Kruskal–Wallis for continuous variables; this global test was followed by post hoc *z*-test and Mann–Whitney U test with Bonferroni correction. QST parameters (expressed as *z*-scores) were compared between MS-patients with and without neuropathic pain using the general linear model with age, sex and EDSS as covariates. Intra-individual differences in MS patients with neuropathic pain were assessed using the Wilcoxon signed-rank test. The difference in proportion of sensory phenotypes between pain-suffering and pain-free MS patients was tested using the chi-square test. Spearman correlations were performed between EDSS or Ashworth spasticity scale and QST parameters expressed as *z*-score in MS-patients groups only. Patterns of cell frequencies in contingency were assessed by configuration frequency analysis using the 'confreq' package of R-project statistical SW (R version 3.6.3).

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of subgroups, pain risk factors

The CNEP-MS subgroup exhibited a higher proportion of female sex, older age, higher disability expressed as EDSS score, higher spasticity in lower limbs, and higher BDI scores (generally patients with overt depression—moderate to severe—were excluded), and also an insignificant trend towards slightly longer disease duration in comparison with the MS subgroup (Table 1). There was no significant difference in proportion of CIS patients between MS subgroups ($p < .05$).

3.2 | Pain description, NPSI questionnaire

In the pain-suffering group, the pain was largely bilateral (67.9%) and distributed predominantly in the lower extremities (94.6%; Table 2). In all patients with pain in lower extremities pain was located in the foot. In most of the pain-suffering patients, more than one extremity was affected (98.2%) and hemi-distribution was present in 30.4% of all pain-suffering patients.

Pain intensity was moderate in most pain-suffering patients, with a median value of pain intensity in individual subjects within the previous 4 weeks at NRS 5, but this fluctuated significantly. Spontaneous pain of varying character (largely burning) was present in all pain-suffering patients. Pain evoked by pressure, cold, or touch was much less frequently described

TABLE 2 Pain characteristics in pain-suffering MS patients (CNEP group)

Neuropathic pain characteristics	MS patients with CNEP <i>N</i> = 56
Distribution of pain	
Bilateral	38 (67.9%)
Unilateral	18 (32.1%)
Upper extremities	32 (57.1%)
Lower extremities	53 (94.6%)
Hemi-distribution	17 (30.4%)
Duration of pain (years)	3 (0.3; 13)
Average pain intensity during the past 4 weeks (NRS)	5 (1; 8)
Maximum pain during the past 4 weeks (NRS)	7 (2; 10)
Pain intensity during activity (NRS)	5 (1; 10)
Spontaneous pain	56 (100%)
Burning	39 (69.6%)
Squeezing	35 (62.5%)
Pressing	39 (69.6%)
Painful dysesthesias	52 (92.9%)
Pain provoked by pressure	23 (41.1%)
Pain provoked by cold	15 (26.8%)
Pain provoked by touch	16 (28.6%)
Continuous pain (at least 1 hr duration a day)	56 (100%)
Daily analgesics intake	32 (57.1%)
NPSI	
Burning sensation score	4.8 (0.0; 8.0)
Pressure score	3.3 (0.0; 9.0)
Paroxysmal pain score	2.0 (0.0; 9.0)
Evoked pain score	1.2 (0.0; 6.3)
Paresthesia/dysesthesia score	6.0 (0.0; 10.0)
Total score	31.0 (19.0; 59.0)

Note: Descriptive statistics: median (5th–95th percentiles) for continuous variables, absolute and relative frequencies for categorical variables.

Abbreviations: CNEP, central neuropathic extremity pain; NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory; NRS, numerical rating scale of pain.

(41.1%, 26.8% and 28.6%, respectively). All pain-suffering patients described pain that was continuous for at least an hour a day (100.0%), while more than two-thirds of them (67.9%) reported pain attacks (Table 2). The nature of the pain was most frequently described as 'burning', 'pressing' and 'squeezing', with painful dysesthesias also evident (Table 2).

More than half of the patients in the pain-suffering group reported regular (at least once a day) intake of analgesics, which was not the case in any of the pain-free patients (Table 2).

In pain-suffering patients, the duration of pain was shorter in comparison with the duration of MS. In a

significant proportion of them (9 patients; 6.1%), however, pain was the initial MS symptom and its presence had led to the diagnosis of MS, and in most of them (45; 80.4%), pain occurred within the first 5 years of the disease. The NPSI subscores and total score are summarized in Table 2.

3.3 | Quantitative sensory testing and sensory profiles

The median values of most QST parameters (expressed as z -scores) differed significantly among the three groups tested (Table 3). As expected, hyposensitivity to most of the

TABLE 3 Quantitative sensory testing (QST) of control subjects and MS-patients

Region + QST parameter	CS group <i>N</i> = 75	MS group <i>N</i> = 63	CNEP-MS group ¹ <i>N</i> = 32	<i>p</i> ²
Upper limbs (Z-score)				
CDT	−0.2 (−1.7; 1.1) ^a	−0.6 (−3.0; 0.6) ^b	−1.0 (−4.3; 0.5) ^b	<.001
WDT	0.1 (−1.1; 1.2) ^a	−0.2 (−2.8; 0.5) ^b	−1.1 (−3.6; 1.0) ^b	<.001
TSL	−0.2 (−1.4; 0.7) ^a	−0.5 (−2.2; 0.2) ^b	−1.0 (−3.3; 0.4) ^b	<.001
CPT	−0.3 (−1.8; 1.6) ^a	0.2 (−1.3; 1.7) ^b	−0.0 (−1.4; 1.9) ^{ab}	.035
HPT	−1.0 (−2.2; 2.1)	−0.8 (−2.0; 2.2)	−0.3 (−1.9; 2.7)	.205
PPT	−0.8 (−2.8; 0.8) ^a	−1.5 (−2.4; 0.0) ^b	−0.5 (−2.2; 1.1) ^a	.004
MPT	0.5 (−1.5; 2.3) ^a	1.1 (−1.0; 2.5) ^b	1.6 (−2.1; 3.0) ^b	.011
MPS	1.3 (−1.2; 3.1)	1.0 (−1.4; 3.8)	0.9 (−2.9; 4.5)	.725
WUR	0.1 (−1.5; 2.0)	0.3 (−1.5; 2.3)	0.1 (−1.6; 3.1)	.977
MDT	0.9 (−0.7; 2.0)	0.8 (−1.1; 1.7)	0.8 (−2.6; 1.7)	.865
VDT	0.6 (−1.2; 0.9) ^a	0.4 (−5.7; 0.7) ^b	0.4 (−15.3; 0.6) ^b	<.001
PHS	0.0 (0.0; 0.0) ^a	0.0 (0.0; 1.0) ^b	0.0 (0.0; 2.0) ^b	.016
DMA	0.0 (0.0; 0.0) ^a	0.0 (0.0; 0.00) ^a	0.0 (0.0; 45.9) ^b	.016
Region + QST parameter	CS group <i>N</i> = 75	MS group <i>N</i> = 63	CNEP-MS group ¹ <i>N</i> = 53	<i>p</i> ²
Lower limbs (Z-score)				
CDT	−0.1 (−1.5; 1.5) ^a	−0.6 (−2.7; 1.0) ^a	−1.1 (−4.0; 1.0) ^b	<.001
WDT	−0.5 (−2.3; 1.4) ^a	−1.0 (−2.4; 1.1) ^{ab}	−1.6 (−2.8; 1.1) ^b	<.001
TSL	−0.5 (−2.0; 1.4) ^a	−0.9 (−2.7; 0.9) ^{ab}	−1.4 (−3.7; 1.1) ^b	<.001
CPT	−0.3 (−1.7; 1.6)	0.0 (−1.3; 1.7)	−0.4 (−1.4; 1.6)	.208
HPT	−0.7 (−2.1; 1.6)	−0.7 (−2.0; 1.7)	−1.4 (−2.0; 2.9)	.067
PPT	−0.4 (−1.9; 1.2) ^a	0.3 (−1.4; 0.8) ^b	0.2 (−2.8; 2.7) ^{ab}	.016
MPT	0.6 (−1.0; 2.7) ^a	1.3 (−1.2; 2.7) ^b	0.7 (−2.4; 2.8) ^a	.012
MPS	1.2 (−1.1; 3.2)	1.0 (−2.0; 3.3)	0.5 (−2.4; 3.7)	.402
WUR	−0.3 (−1.5; 2.0)	0.3 (−1.4; 3.6)	−0.1 (−2.4; 3.1)	.138
MDT	0.8 (−0.6; 1.6) ^a	1.1 (−0.8; 1.9) ^b	0.8 (−1.4; 2.2) ^{ab}	.011
VDT	0.6 (−0.7; 1.4) ^a	0.3 (−3.8; 0.9) ^b	−1.4 (−8.1; 0.9) ^b	<.001
PHS	−0.2 (−1.8; 1.1) ^a	−0.2 (−0.3; 6.6) ^{ab}	−0.1 (−0.3; 7.4) ^b	.003
DMA	0.0 (0.0; 0.0) ^a	0.0 (0.0; 0.0) ^{ab}	0.0 (0.0; 29.2) ^b	.031

Note: Descriptive statistics: median (5th–95th percentiles).

Abbreviations: CDT, cold detection threshold; CNEP, central neuropathic extremity pain; CPT, cold pain threshold; CS, control subjects; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; MS, pain-free multiple sclerosis patients; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

^{a,b,c}Superscript letters denote statistically significant differences between groups in post hoc analysis (Mann–Whitney *U* test with Bonferroni correction): same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups.

¹Only the data from limbs with pain were used in pain-suffering patients.

²*p*-value of non-parametric Kruskal–Wallis test; statistically significant differences are expressed in bold type (*p* < .05).

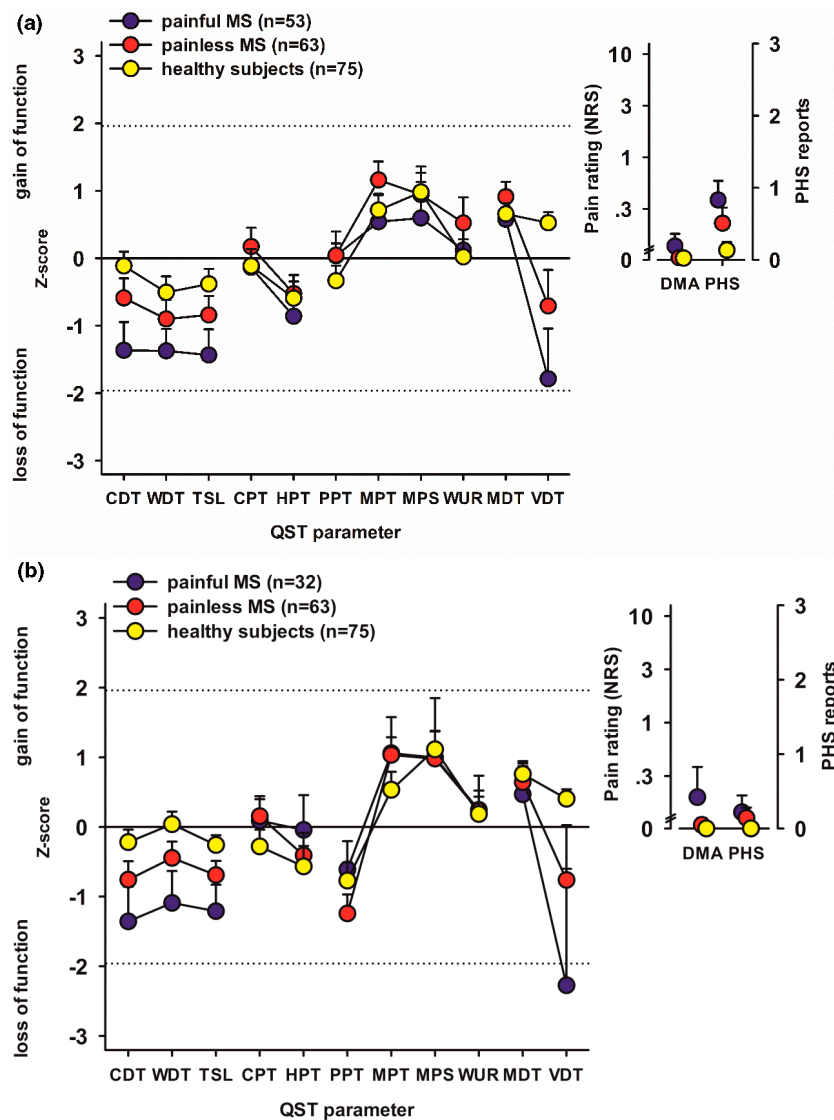


FIGURE 2 (a) Quantitative sensory testing profiles from feet of patients with MS with and without pain (only pain-suffering MS patients with pain in feet included into analysis) and in healthy controls. Key: The sensory profile shows thermal detection (first block) and pain thresholds (second block), MPTs (third block) and MDTs (fourth block), together with allodynia and presence of PHSs (small graphs). MS patients with pain had lower thresholds for the detection of thermal (CDT, WDT, TSL, $p < .05$) and mechanical stimuli (VDT, $p < .05$) and higher frequency of DMA and PHS ($p < .05$) compared with the healthy subjects, while pain-free MS patients had higher mechanical pain thresholds compared to healthy subjects (PPT, MPT, $p < .05$). The only significant difference between pain-suffering and pain-free MS subgroups were lower CDT in pain-suffering patients ($p < .05$). CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; NRS, numerical rating scale; PHS, paradoxical heat sensation; PNP, polyneuropathy; PPT, deep pain sensitivity to blunt pressure; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio. (b) Quantitative sensory testing profiles from the hands of patients with MS with and without pain (only pain-suffering MS patients with pain in hands included into analysis) and in healthy controls. Key: The sensory profile shows thermal detection (first block) and thermal pain thresholds (second block), MPTs (third block), and MDTs (fourth block), along with allodynia and presence of PHSs (small graphs). MS patients with pain had lower thresholds for the detection of thermal (CDT, WDT, TSL, $p < .05$) and mechanical stimuli (VDT, $p < .05$), higher MPT ($p < .05$) and higher frequency of DMA and PHS ($p < .05$) compared to the healthy subjects. Similarly, pain-free MS patients had lower thresholds for the detection of thermal (CDT, WDT, TSL) and mechanical (VDT) thresholds, higher MPT and higher frequency of PHS ($p < .05$). The only significant difference between pain-suffering and pain-free MS subgroups was a higher frequency of DMA in the pain-suffering MS subgroup ($p < .05$). CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; NRS, numerical rating scale; PHS, paradoxical heat sensation; PNP, polyneuropathy; PPT, deep pain sensitivity to blunt pressure; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio

TABLE 4 Quantitative sensory testing (QST) of MS-patients: correlation with EDSS in particular groups of patients. The results show highly significant negative correlations (indicating loss-type abnormality) mainly of the sensory detection thresholds (predominantly CDT, WDT, MDT and VDT) with EDSS values both in painful and painless subgroups (data presented in this table are from feet and use the raw QST data)

	Pooled MS group N = 116		MS group (painless) N = 63		CNEP MS-group N = 53	
	Spearman's correlation coefficient	p-value	Spearman's correlation coefficient	p-value	Spearman's correlation coefficient	p-value
CDT	−0.355	<.001	−0.248	.050	−0.336	.014
WDT	−0.284	.002	−0.253	.046	−0.166	.235
TSL	−0.295	.001	−0.203	.110	−0.249	.072
CPT	−0.077	.413	0.188	.139	−0.286	.038
HPT	−0.145	.122	0.029	.823	−0.133	.343
PPT	0.054	.566	0.181	.156	−0.009	.947
MPT	−0.251	.006	−0.207	.104	−0.156	.264
MPS	−0.115	.219	−0.155	.224	0.004	.979
WUR	−0.004	.964	0.131	.305	−0.046	.742
MDT	−0.289	.002	−0.144	.261	−0.327	.017
VDT	−0.347	<.001	−0.171	.179	−0.427	.001
PHS	0.070	.455	0.084	.512	−0.066	.639
DMA	0.165	.077	0.134	.295	0.115	.413

Note: Statistically significant correlations are expressed in bold type ($p < .05$).

Abbreviations: CDT, cold detection threshold; CNEP, central neuropathic extremity pain; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; MS, pain-free multiple sclerosis patients; N, number of patients; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

non-nociceptive thermal and mechanical stimuli (with lower thresholds) was found in MS patients compared to healthy controls (Table 3) and differences were generally more prominent in the pain-suffering group. The only significant difference between pain-suffering and pain-free MS patients, however, was found in CDT of the lower limbs (Table 3; Figure 2a,b).

Pain thresholds showed inconsistent results with lower PPT in the upper extremities in pain-suffering cases, but lower MPT in the lower extremities in pain-free MS cases (suggesting hyperalgesia for these modalities). Dynamic mechanical allodynia was more frequently found in the upper limbs in the pain-suffering subgroup. Thermal pain thresholds (CPT, HPT) and other QST modalities (WUR, MPS, PHS) disclosed no significant differences between pain-suffering and pain-free MS subgroups.

In patients with unilateral distribution of symptoms (17 cases, 30.3%), comparison of QST values between affected (pain-suffering) and unaffected (pain-free) sides disclosed hyposensitivity to thermal modalities (CDT, WDT, TSL) in painful upper extremities in comparison with the pain-free side (Table S1).

Comparison of QST values between MS and CNEP MS subgroups expressed as z-scores and using the general linear model with age, sex and EDSS as covariates are summarized

in Table S2. While reduction of the influence of age- and sex differences between painful and painless MS subgroups has only minor influence upon inter-group differences (probably due to the use of age- and sex-adjusted z-scores), the influence of EDSS values was significant. Table 4 shows highly significant negative correlations (indicating loss-type abnormality) of many sensory detection thresholds of QST parameters (predominantly CDT, WDT, MDT and VDT) with EDSS values both in painful and painless subgroups.

The frequencies of 'loss-type' and 'gain-type' QST abnormalities in upper and lower extremities, as compared with the age- and sex-related reference normal data (beyond 95% CI of reference data; Magerl et al., 2010; Srotova, Vlckova, Strakova, Kincova, Adamova, et al., 2015), are summarized in Table 5. The proportion of loss-type QST abnormalities in both upper and lower painful extremities and 'gain-type' abnormalities from lower painful extremities in the MS patients was higher when compared to healthy controls. The only difference in proportion of QST abnormalities between painful MS extremities as compared with those of pain-free MS patients, however, was the higher proportion of 'loss-type' abnormalities in the lower extremities in pain-suffering MS patients: 62% versus 35% (Table 5). There was no difference in proportion of QST abnormalities between affected (painful) and unaffected (painless) sides in pain-suffering

TABLE 5 Frequency of abnormal QST values of each QST parameter from upper and lower limbs in control subjects and pain-suffering and pain-free MS patients

Region + QST parameter	CS group <i>N</i> = 75	MS group <i>N</i> = 63	CNEP-MS group* <i>N</i> = 32	<i>p</i> ¹
Upper limb loss abnormalities				
CDT	2 (3%) ^a	6 (10%) ^a	11 (34%) ^b	<.001
WDT	1 (1%) ^a	4 (6%) ^{ab}	7 (22%) ^b	<.001
TSL	0 (0%) ^a	6 (10%) ^{ab}	8 (25%) ^b	<.001
CPT	2 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	.871
HPT	7 (9%)	1 (2%)	0 (0%)	.038
PPT	7 (9%)	12 (19%)	5 (16%)	.254
MPT	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	.010
MPS	1 (1%)	2 (3%)	4 (13%)	.026
WUR	0 (0%)	0 (0%)	0 (6%)	n.c.
MDT	1 (1%)	2 (3%)	4 (13%)	.026
VDT	1 (1%) ^a	12 (19%) ^b	9 (28%) ^b	<.001
PHS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
DMA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
No loss abnormality	57 (76%) ^a	35 (56%) ^{ab}	12 (38%) ^b	<.001
No loss abnormality, after Maier**	70 (92%) ^a	45 (71%) ^b	16 (50%) ^b	<.001
Upper limb gain abnormalities				
CDT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
WDT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
TSL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
CPT	1 (1%)	1 (2%)	1 (3%)	.805
HPT	4 (5%)	4 (6%)	3 (9%)	.738
PPT	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	.783
MPT	12 (16%) ^a	10 (16%) ^a	14 (44%) ^b	.002
MPS	11 (15%) ^a	15 (24%) ^{ab}	13 (41%) ^b	.015
WUR	3 (4%)	6 (10%)	3 (9%)	.384
MDT	3 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	.403
VDT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
PHS	0 (0%)	2 (5%)	1 (3%)	.300
DMA	0 (0%) ^a	1 (2%) ^{ab}	4 (13%) ^b	.002
No gain abnormality	48 (64%)	33 (52%)	13 (41%)	.071
No gain abnormality, after Maier***	50 (67%)	34 (54%)	13 (41%)	.037
No abnormality ^{&}	38 (51%) ^a	18 (29%) ^{ab}	5 (16%) ^b	<.001
No abnormality, after Maier**,&	47 (63%) ^a	22 (35%) ^b	7 (22%) ^b	<.001
Region + QST parameter	CS group <i>N</i> = 75	MS group <i>N</i> = 63	CNEP-MS group* <i>N</i> = 53	<i>p</i> ¹
Lower limb loss abnormalities				
CDT	2 (3%) ^a	7 (11%) ^a	20 (38%) ^b	<.001
WDT	6 (8%) ^a	13 (21%) ^{ab}	21 (40%) ^b	<.001
TSL	3 (4%) ^a	9 (14%) ^a	20 (38%) ^b	<.001
CPT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.

(Continues)

TABLE 5 (Continued)

Region + QST parameter	CS group N = 75	MS group N = 63	CNEP-MS group* N = 53	p ¹
HPT	8 (11%)	4 (6%)	8 (15%)	.308
PPT	2 (3%)	1 (2%)	6 (11%)	.027
MPT	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	.019
MPS	1 (1%)	3 (5%)	5 (9%)	.103
WUR	0 (0%)	0 (0%)	4 (8%)	.005
MDT	1 (1%)	1 (2%)	2 (4%)	.601
VDT	1 (1%) ^a	14 (22%) ^{ab}	23 (43%) ^b	<.001
PHS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
DMA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
No loss abnormality	56 (75%) ^a	38 (60%) ^a	13 (25%) ^b	<.001
No loss abnormality, after Maier ^{**}	65 (87%) ^a	41 (65%) ^b	20 (38%) ^c	<.001
Lower limb gain abnormalities				
CDT	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	.460
WDT	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	.460
TSL	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	.460
CPT	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	.490
HPT	2 (3%)	3 (5%)	3 (6%)	.665
PPT	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	.019
MPT	6 (8%)	15 (24%)	10 (19%)	.036
MPS	10 (13%)	19 (30%)	16 (30%)	.028
WUR	3 (4%) ^a	8 (13%) ^{ab}	12 (23%) ^b	.006
MDT	1 (1%)	3 (5%)	4 (8%)	.216
VDT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.c.
PHS	3 (4%) ^a	15 (24%) ^b	19 (36%) ^b	<.001
DMA	1 (1%)	1 (2%)	5 (9%)	.031
No gain abnormality	56 (75%) ^a	20 (32%) ^b	9 (17%) ^b	<.001
No gain abnormality, after Maier ^{***}	59 (79%) ^a	31 (49%) ^b	19 (36%) ^b	<.001
No abnormality ^{&}	40 (53%) ^a	10 (16%) ^b	2 (4%) ^b	<.001
No abnormality, after Maier ^{***, &}	50 (67%) ^a	18 (29%) ^b	10 (19%) ^b	<.001

Note: <.001: <10⁻⁶.

Abbreviations: CNEP, central neuropathic extremity pain; CS, control subjects; MS, pain-free multiple sclerosis patients; n.c.: not countable.

^{a,b,c}Superscript letters denote statistically significant differences between groups in post hoc analysis (Mann–Whitney *U* test for continuous variables and *z*-test for categorical variables with Bonferroni correction): same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups.

¹*p*-value of chi-square test comparing the frequency of abnormalities among all three groups (healthy controls, MS patients with and without pain); statistically significant differences are expressed in bold type (*p* < .05).

*Only the data from painful limbs were used in MSP patients.

**Thermal loss: <−1.96 *SD* in CDT, or WDT, or TSL; Mechanical loss: <−1.96 *SD* in MDT, or VDT.

***Thermal gain: >+1.96 *SD* in CPT, or HPT; Mechanical gain: >+1.96 *SD* in PPT, or MPT, or MPS, or WUR, or DMA.

&no (loss or gain) QST abnormality in particular extremity.

MS patients with unilateral distribution of the symptoms (17 cases, 30.3% of pain-suffering MS patients; Table S3).

Evaluation of combinations of ‘loss’ and ‘gain’ abnormalities in pain-suffering MS patients from painful extremities showed no

significant differences between observed and anticipated combinations from both upper and lower limbs (Tables S4A–C and S5A–C).

The frequency of sensory phenotypes was different in the feet of pain-suffering and pain-free CNEP-MS patients

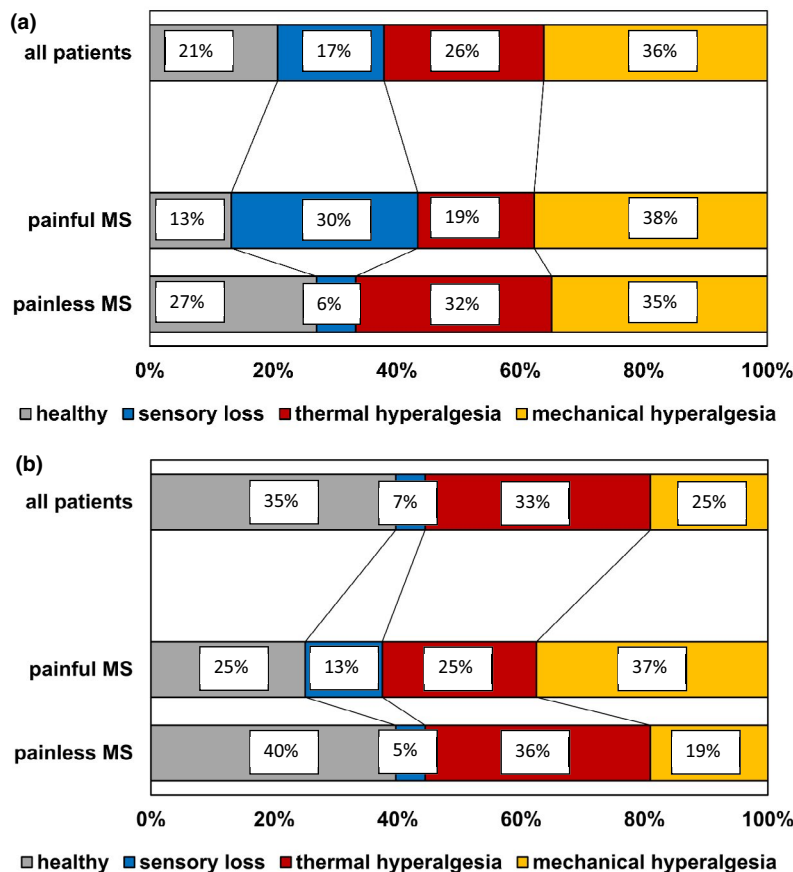


FIGURE 3 (a) Phenotype frequencies in pain-suffering and pain-free CNEP-MS patients, in feet. Key: A profile of mechanical hyperalgesia predominated in both subgroups of MS patients, while a profile of sensory loss was the second most frequent in pain-suffering CNEP-MS patients, in contrast to the thermal hyperalgesia phenotype as the second most frequent in pain-free MS patients. The difference in sensory profiles between pain-free and pain-suffering CNEP-MS subgroups was highly significant ($p = .003$). (b) Phenotype frequencies in pain-free and pain-suffering CNEP-MS patients, hands. CNEP, central neuropathic extremity pain

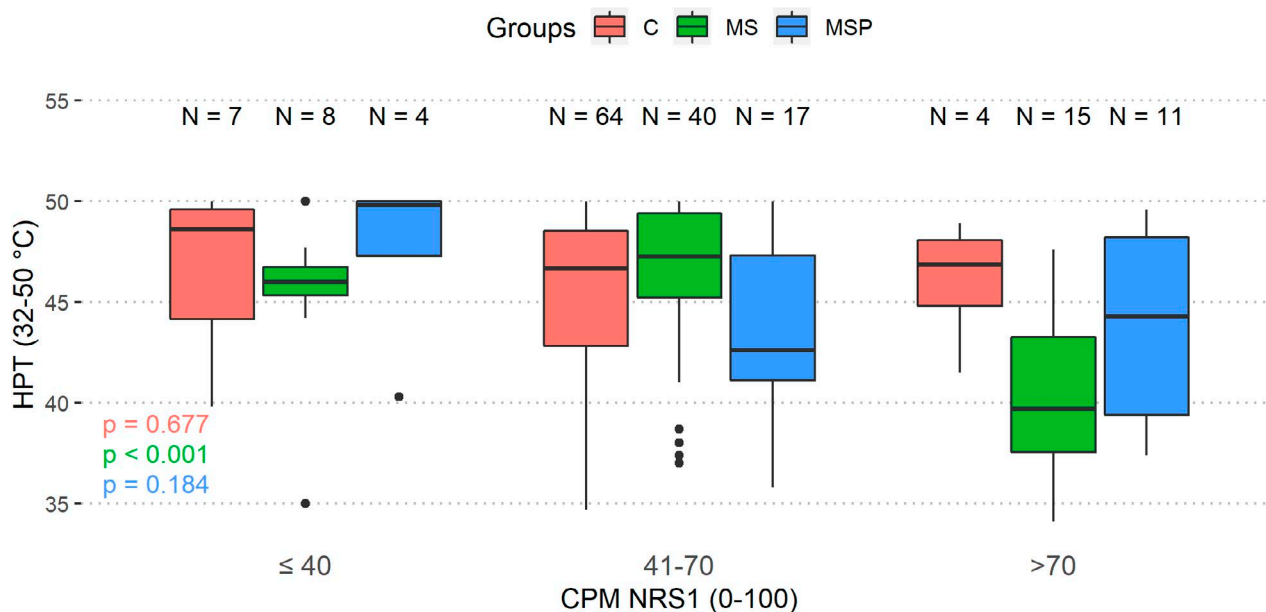


FIGURE 4 Comparison of heat pain threshold values observed during QST testing (32–50°C) in different baseline pain intensities perceived in CPM testing expressed as NRS (0–100) separately in subgroups of control subjects (red colour), pain-free (green colour) and pain-suffering MS patients (blue colour). C, control group (in red); CNEP, central neuropathic extremity pain; CPM, Conditioned pain modulation; HPT, heat pain threshold; MS, pain-free MS patients (green); MSP, pain-suffering CNEP-MS patients (blue); NRS1, Baseline Numerical Rating Scale; p value, expresses differences in HPT values observed in subjects with different perceived pain intensities (expressed as NRS) within particular subgroup of subjects

TABLE 6 Dynamic Quantitative Sensory Testing (dQST) of control subjects and MS-patients

dQST parameter	CS group <i>N</i> = 75	MS group <i>N</i> = 63	CNEP-MS group <i>N</i> = 56	<i>p</i> ¹
CPM				
Stimulus temperature	48.0 (46.0; 50.0) ^a	47.0 (46.0; 50.0) ^{ab}	47.0 (46.0; 50.0) ^b	.030
NRS 1	60.0 (40.0; 80.0) ^a	60.0 (30.0; 100.0) ^b	60.0 (40.0; 100.0) ^{ab}	.010
NRS modulation	60.0 (10.0; 95.0)	60.0 (0.0; 90.0)	65.0 (10.0; 100.0)	.218
Functional CPM effect [†]	64 (85.3%)	55 (87.3%)	47 (83.9%)	.870
CPM 2 (NRS)	−10.0 (−30.0; 5.0)	−10.0 (−30.0; 0.0)	−10.0 (−30.0; 5.0)	.984
CPM mean (NRS)	−15.0 (−35.0; 2.5)	−20.0 (−30.0; 0.0)	−18.0 (−35.0; 0.0)	.110
CPM max. (NRS)	−20.0 (−40.0; 0.0)	−20.0 (−35.0; 0.0)	−20.0 (−35.0; 0.0)	.178
CPM 2 (%)	0.8 (0.5; 1.1)	0.8 (0.5; 1.0)	0.8 (0.6; 1.1)	.630
CPM mean (%)	0.8 (0.4; 1.0) ^a	0.7 (0.4; 1.0) ^b	0.7 (0.5; 1.0) ^{ab}	.519
CPM max. (%)	0.7 (0.3; 1.0)	0.7 (0.3; 1.0)	0.7 (0.4; 1.0)	.848
TS 47°C				
NRS 1	50.0 (5.0; 90.0) ^a	50.0 (10.0; 100.0) ^{ab}	65.0 (10.0; 100.0) ^b	.029
Prematurely terminated [‡]	12 (16.0%)	16 (25.4%)	17 (30.4%)	.138
Functional TS effect ^{#,§}	69 (93.2%)	48 (82.7)	46 (92.0%)	.119
TS 5 (NRS) [#]	10.0 (−5.0; 40.0)	0.0 (−20.0; 45.0)	5.0 (−5.0; 50.0)	.111
TS 10 (NRS) [#]	5.0 (−10.0; 40.0)	1.5 (−30.0; 60.0)	0.0 (−50.5; 50.0)	.284
TS max. (NRS) [#]	15.0 (0.0; 50.0)	15.0 (0.0; 80.0)	10.0 (0.0; 70.0)	.867
TS 5 (%) [#]	1.2 (0.9; 2.4)	1.0 (0.6; 3.0)	1.1 (0.9; 3.0)	.057
TS 10 (%) [#]	1.1 (0.8; 2.5)	1.0 (0.5; 4.0)	1.0 (0.2; 5.0)	.204
TS max. (%) [#]	1.3 (1.0; 2.8)	1.2 (1.0; 6.0)	1.3 (1.0; 5.0)	.468
TS max. >2 [#]	4 (5.4%) ^a	12 (20.7%) ^b	11 (22.0%) ^b	.012
TS max. >2.5 [#]	2 (2.7%) ^a	11 (19.0%) ^b	9 (18.0%) ^b	.006
TS 49°C				
NRS 1	50.0 (10.0; 80.0) ^a	80.0 (30.0; 100.0) ^b	100.0 (12.0; 100.0) ^b	<.001
Prematurely terminated [‡]	0 (0.0%) ^a	31 (49.2%) ^b	34 (60.7%) ^b	<.001
Functional TS effect ^{#,§}	74 (98.7%)	38 (92.7%)	25 (100.0%)	.157
TS 5 (NRS) [#]	10.0 (0.0; 40.0)	10.0 (−10.0; 35.0)	12.0 (−5.0; 50.0)	.525
TS 10 (NRS) [#]	10.0 (−5.0; 52.0)	0.0 (−60.0; 55.0)	10.0 (−20.0; 60.0)	.074
TS max. (NRS) [#]	14.0 (5.0; 60.0)	20.0 (0.0; 40.0)	20.0 (3.0; 80.0)	.208
TS 5 (%) [#]	1.2 (1.0; 2.3)	1.2 (0.8; 1.8)	1.3 (0.9; 3.4)	.583
TS 10 (%) [#]	1.2 (0.9; 2.5)	1.0 (0.9; 2.5)	1.2 (0.9; 9.0)	.072
TS max. (%) [#]	1.3 (1.1; 3.0)	1.3 (1.0; 2.0)	1.4 (1.0; 9.0)	.147
TS max. >2 [#]	7 (9.3%)	2 (4.8%)	5 (20.0%)	.133
TS max. >2.5 [#]	4 (5.3%)	1 (1.6%)	4 (16.0%)	.076

Note: Descriptive statistics: median (5th–95th percentiles) for continuous variables, absolute and relative frequencies for categorical variables.

Abbreviations: CNEP, central neuropathic extremity pain; CPM, conditioned pain modulation; CS, control subjects; MS, pain-free multiple sclerosis patients; NRS, numerical rating scale of pain; TS, temporal summation.

^{a,b,c}Superscript letters denote statistically significant differences between groups in post hoc analysis (Mann–Whitney *U* test for continuous variables and chi-square test for categorical variables with Bonferroni correction) > same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups.

¹*p*-value of non-parametric Kruskal–Wallis test for continuous variables, *p*-value of chi-square test for categorical variables; statistically significant differences are expressed in bold type (*p* < .05).

[‡]The test was prematurely terminated immediately the patient reported pain intensity at the level of 100 at any moment (or verbally reported high painfulness and/or the wish to stop the test).

[#]Parameter evaluated only for subjects who completed the appropriate part of the test to allow the evaluation of a particular parameter (e.g. in patients who completed only 5 stimuli and their test was then prematurely terminated, TS 5 and TS max. were evaluated, but TS 10 was not).

[†]CPM was considered as effective in patients with any decrease of pain intensity during conditioning.

[§]TS was evaluated as being functional in patients with any increase of NRS values during repeated stimulation.

($p = .003$; Figure 3a). ‘Mechanical hyperalgesia’ was the most common phenotype in pain-suffering CNEP-MS patients ($n = 20$; 38%), a similar figure to that for pain-free MS patients ($n = 22$; 35%). The ‘sensory loss’ phenotype, however, was almost equally frequent in the pain-suffering CNEP-MS group ($n = 16$; 30%), followed by the ‘thermal hyperalgesia’ phenotype ($n = 10$; 19%) and ‘healthy’ phenotype ($n = 7$; 13%), while in the pain-free MS group ‘sensory loss’ was least frequent ($n = 4$; 6%), in contrast to ‘thermal hyperalgesia’ ($n = 20$; 32%) and healthy phenotype ($n = 17$; 27%). In the hands, generally, the ‘healthy’ profile was more frequently present than in the feet. Despite the trend towards more frequent mechanical hyperalgesia and sensory loss profiles in painful MS, the difference between pain-free and pain-suffering CNEP-MS groups was not significant ($p = .080$; Figure 3b).

3.4 | Pain modulation profile (dynamic QST testing)

3.4.1 | Conditioned pain modulation

Based on the pretesting that served for the selection of testing temperatures, evoking pain at an NRS level of approximately 60, the pain intensity evoked by the first (baseline) stimulus ranged about this value in most of the patients from all the groups (Table 5). In some individuals, however, the expected pain intensity of NRS 60 proved impossible to evoke by any of the pain stimuli tested (in the range between 46° and 50°C); their NRS values of test stimulus were thus lower than 60. On the other hand, a few individuals reported quite high pain intensities even at the lowest temperature in the range tested (46°C) and their baseline NRS values are thus higher (Table 5). For this reason, initial NRS values were not exactly at the level of 60 within the entirety of any group tested. At the group level, these initial NRS values were higher in MS patients (particularly the pain-free) and the testing temperatures were slightly lower in MS patients (particularly the pain-suffering) compared to healthy controls.

Pain intensities (expressed as NRS 0–100) during baseline thermal test stimulus and HTP (assessed during QST) were compared across all three subgroups. In general, patients/controls with lower pain scores (below NRS = 40) at all the temperatures tested also exhibited high heat-pain thresholds in common QST testing, while those with higher pain scores even at low temperatures had lower HPT QST values – the difference was significant in the MS subgroup ($p < .001$; Figure 4).

The median value of the pain evoked by conditioning was very close to the baseline NRS values. In some individuals (11.3%), pain evoked by conditioning was quite low (NRS for conditioning below 40). In these individuals, test stimuli

were also typified by quite low NRS values and the CPM effect was not different from the remaining group (data not shown).

No significant difference in CPM effect was found among all three groups of individuals tested (Table 6). The values of CPM effect didn’t show any significant correlation with the spasticity score in upper ($r = 0.136$, $p = .218$) or lower extremities ($r = 0.140$, $p = .203$). The proportion of patients with effective CPM (i.e. with any decrease of pain intensity during conditioning) was similar in patients examined in painful (84.6%) and nonpainful (80.3%) area of the body ($p = .40$; data not shown in detail).

3.4.2 | Temporal summation

In similar fashion to that shown by CPM testing, initial NRS values were higher in both the MS groups compared to healthy controls, indicating increased sensitivity to painful heat stimuli (Table 5) with no major differences between pain-suffering and pain-free groups.

Using temperatures of 47°C, and particularly 49°C, the TS test had to be aborted due to excessive pain (NRS reached 100) in a few healthy controls. In both the MS groups, the proportion of such individuals was significantly higher at a temperature of 49°C. At a temperature of 47°C, an insignificant trend towards a higher proportion of such patients was evident (Table 5).

Furthermore, a higher proportion of patients with increased TS response (reflecting ratios of both 2 and 2.5) was found in both MS groups at a temperature of 47°C. Using a temperature of 49°C, the proportion of such patients was not significantly different among the groups. Such a difference between the two TS tests (47° vs. 49°C) is probably related to the above-mentioned increased painfulness of the stimuli and the high proportion of patients with prematurely terminated TS 49 tests in both MS groups. In about a third of both the MS groups, even the first NRS value of the TS 49 test evinced a level of 100 and the test was instantly terminated (data not shown). Thus, in such patients, the TS effect could not be evaluated.

Our raw data are accessible at: <https://data.mendeley.com/research-data/?search=Pain%20in%20MS> [File name: Pain in MS].

4 | DISCUSSION

The principal finding of this study is a confirmation of the key role played by loss-type somatosensory QST abnormalities due to more advanced deafferentation lesions in the spinothalamocortical pathway possibly attributed to higher lesion load in MS patients who develop central neuropathic

extremity pain. The role of other possible pathogenic mechanisms—endogenous facilitatory and inhibitory mechanisms and central sensitization—lies beyond clear discrimination by QST findings.

The current study has some limitations. The design of recruitment of the CNEP-MS and MS groups that enabled to confirm significant influence of age, sex and degree of disability upon development of CNEP, on the other hand limited the interpretability of the observed group differences. Furthermore, our cohort represents a population of MS patients with one particular type of pain not mixed with other pain types and in the earlier stages of MS disease, something that may hinder comparison with published results and decreases the generalizability of this study in interpretation of real-world data of MS patients with pain syndromes.

This is the first study providing sensory and pain modulation profiles of MS patients suffering from CNEP and utilizing standardized and validated QST and dQST protocols. Certain previous studies have provided only sensory profiles resulting from either incomplete QST protocols in less homogenous groups of patients with central neuropathic pain in MS (Boivie, 2003; Osterberg et al., 2005) or in central neuropathic pain of other origin (Maier et al., 2010).

The current study focused on a detailed analysis of sensory and pain modulation profiles in a smaller, but well-defined, group of pain-suffering MS patients whose pain complied with CNEP criteria and was not mixed with other types. Not surprisingly, the character of pain in the CNEP group characteristically corresponds to ‘neuropathic pain’, as spontaneous pain of various manifestations (largely ‘burning’) was present in all pain-suffering patients, in combination with pain attacks or evoked pain in more than two-thirds of them. The distribution and characteristics of pain in our CNEP patients were very similar to those found in two studies by Osterberg et al with well-defined groups of central MS-associated pain patients (Osterberg & Boivie, 2010; Osterberg et al., 2005). They reported that pain was more frequent in the lower extremities (87; 85% vs. 95% in our study), and was largely bilateral (69; 73% vs. 68%). Daily experience of ongoing spontaneous pain was present in most of the patients in both the studies by Osterberg and by our group.

Quantitative sensory testing abnormalities and their profiles have been extensively analysed, largely in peripheral neuropathic pain syndromes, in order to disclose pain pathophysiology (Baron et al., 2017; Maier et al., 2010; Raputova et al., 2017; Themistocleous et al., 2016; Üçeyler et al., 2018; Vollert et al., 2017), but findings obtained in central neuropathic pain including MS are scarce. A slightly less extensive QST protocol was used in a study of 62 MS patients with central neuropathic pain (Osterberg et al., 2005) and a control group of 16 MS patients with sensory symptoms, but no pain. The authors reported significantly higher threshold values for

thermal and thermal pain perception in pain-suffering compared with pain-free patients. The same tendency emerged in the current study, with less pronounced differences, which might be explained by less advanced involvement of the sensory pathways in our MS patients, who were at a stage of lesser disability. The use of a complete DFNS QST protocol, however, enables further evaluation of other sensory modalities and results in a more comprehensive view of the sensory perception network, with higher definition of sensory QST profiles.

The use of predefined clusters of sensory phenotypes, introduced by Baron et al. (2017) and Vollert et al. (2017) and based on the DFNS QST protocol, offers a more nuanced view of sensory abnormalities and their combinations. In this study, such an approach proved a more sensitive tool in the disclosure of more subtle changes in sensory perception than comparison of abnormalities in individual QST modalities. This study demonstrates a significantly higher proportion of the SL phenotype in the CNEP group compared to the pain-free MS group, characterized by a more pronounced deficit for non-nociceptive thermal sensation (WDT, CDT, TSL) and paradoxical heat sensation (PHS), and less pronounced deficit for thermal (CPT, HPT) and mechanical pain sensitivity (PPT, MPT, MPS), and non-nociceptive mechanical sensation (VDT, MDT). Moreover as patients classified as MH phenotype have also displayed loss of thermal detection (in addition to mild mechanical hyperalgesia and/or allodynia), these two phenotypes involving thermal loss made up the majority (68%) of the CNEP group. Moreover, the use of a deterministic approach (i.e. each patient allocated to exactly one phenotype), or the use of z-score as the cut-off for estimation of abnormality, could underestimate the real proportion of cases with abnormalities of sensory functions attributed to an intact spinothalamocortical pathway. These findings are similar to those that have been disclosed in a number of peripheral neuropathic pain syndromes (Vollert et al., 2017), with the highest proportion of LS and MH sensory phenotypes in 64% and 19% of diabetic polyneuropathy patients, and with a profile similar to our CNEP in nerve injury (SL: 24%, MH: 37%) and post-herpetic neuralgia (SL: 20%, MH: 44%; Vollert et al., 2017).

It is not possible to establish a clear link between QST abnormalities and the underlying pathogenic mechanisms of central neuropathic pain. In general, a lesion affecting the spinothalamocortical pathway is considered as necessary for the development of central neuropathic pain, which accords with a general definition of neuropathic pain (Treede et al., 2008), and similarly to peripheral neuropathic pain syndromes (Rapunova et al., 2017; Themistocleous et al., 2016; Vollert et al., 2017). QST abnormalities and sensory profiles in the CNEP MS patients in this study tally with the assumed dominant ‘deafferentation’ pathophysiology of central neuropathic extremity pain in MS (Truini et al., 2012). This lesion

alone, however, may not be sufficient to explain the development of pain, since many patients, including MS patients, have lesions in these pathways and yet do not develop central neuropathic pain (Osterberg et al., 2005). Predominance of lost-type QST abnormalities could be attributed to the ageing process, but the influence of higher age in our painful subgroup is eliminated to a greater extent by the use of *z*-scores QST values. A higher degree of disability expressed as EDSS probably represents more significant confounder responsible for substantial proportion of differences in QST parameters between MS subgroups. We might speculate that higher disability leading to higher lesion load plays role in the pathophysiology of CNEP. This situation is parallel to that found in painful diabetic neuropathy as a prototype of peripheral neuropathic pain, in which QST abnormalities correlated significantly and independently of other demographic and clinical variables with the severity of neuropathy (Raputova et al., 2017; Themistocleolus et al., 2016).

Widespread pressure pain hypersensitivity has been described in MS patients both with and without pain as a sign of central sensitization (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2015). The absence of a clear difference between pain-suffering and pain-free cases, however, offered no explanation for the development of central neuropathic pain in MS. The current study found only inconsistent results for lower PPT in the upper extremities in pain-suffering cases, and lower MPT in the lower extremities in pain-free MS cases (suggesting hyperalgesia for these modalities). These findings accord with the high proportion of mechanical hyperalgesia profiles which, however, prevailed not only in CNEP, but also in pain-free MS patients in this study.

Several other 'irritative', 'hyperactivity' or 'disinhibition' hypotheses have been proposed to explain the development of central neuropathic pain (Craig, 1998; Head & Holmes, 1911; Osterberg & Boivie, 2010). In addition to the SL and MH phenotypes already discussed, another cluster of QST abnormalities, associated with relatively preserved large- and small-fibre sensory functions and with mild heat or cold hyperalgesia, has been identified. This has been referred to as TH or (originally) the 'irritable nociceptor' phenotype (Fields et al., 1998). In an extensive study a subgroup of 41 central neuropathic pain patients were analysed (Maier et al., 2010). The proportion of patients in this mixed central neuropathic pain group with 'gain-type' QST abnormalities (49%) was slightly lower in comparison with our cohort (62% and 59% in lower and upper extremities). Analysis of sensory profiles in our cohort, however, provided a low proportion of patients with thermal hyperalgesia phenotype (even lower in the CNEP cohort compared to pain-free MS patients: 19% vs. 32%).

Imbalance between facilitatory and inhibitory systems of pain modulation, with higher activity in the former and lower in the latter, may contribute to central neuronal sensitization,

and to the development and maintenance of pain and reduction in pain thresholds (Granovsky & Yarnitsky, 2013). Despite this, the dysfunctional state of endogenous pain modulatory systems in human MS patients has not been studied in detail to date (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2015). The current study systematically assessed both the facilitatory and inhibitory pain modulation mechanisms using dQST methods. In dQST (both CPM and TS) testing, increased heat pain sensitivity was disclosed in both the MS groups (in a similar fashion to animal models of MS; Aicher et al., 2004; Lu et al., 2012). However, no significant difference was found in either facilitatory or inhibitory pain modulating mechanisms between pain-suffering and pain-free MS subgroups. Dysfunction of these mechanisms thus does not appear to be a major contributor to the development of central neuropathic pain in MS.

Similar to our findings, no significant difference of CPM effect was also found between painful and pain-free patients with amyotrophic lateral sclerosis (Lopes et al., 2018). In this study, the CPM effect tested in lower legs correlated with the degree of spasticity. These findings are highly interesting since the spinal location of the descending arms of the CPM system in humans are still largely ignored, and since several descending tracts are localized close to the pyramidal tract in the spinal cord. In our study of younger MS population, the degree of spasticity was generally low and the spasticity was mainly expressed in lower legs. Such a distribution of spasticity was similar to other studies focused on demyelinating disorders (Valerio et al., 2020). The CPM was tested in upper extremities in our settings. Not surprisingly, we have thus found no significant correlation between CPM values and the degree of spasticity in either location.

The CPM results may be affected by many factors including the choice of the test and/or conditioning site. Recent review (Fernandes et al., 2019) found that 73% of the correlations between the CPM responses and clinical pain characteristics were non-significant when test stimuli were applied in nonpainful areas. Stimulating painful areas decreased this percentage to 59%. In our study, most of the patients suffered from pain in lower legs and the CPM stimulation was thus performed in non-painful area in most of the cases. Fifteen percent of patients, however, suffered from pain also in hands and their CPM stimulation was thus performed in painful area of the body.

The choice of hand as mostly non-painful stimulation area of CPM testing may had a negative influence on probability of finding the CPM abnormalities in our study. This effect, however, was not significant in our data. The proportion of patients with effective CPM (i.e. with any decrease in pain intensity during conditioning), was similar in patients examined in painful and nonpainful area of the body. Furthermore, the above-mentioned review recommends the stimulation of non-painful areas, because the use of painful areas, already sensitized, may bias the results.

In conclusion, sensory and pain modulation profiles in patients with central neuropathic extremity pain express more frequent hyposensitivity to most QST sensory modalities with a predominance of non-nociceptive thermal perception, which is in accord with a key role for severity of deafferentation in the spinothalamocortical pathway in the development of central neuropathic extremity pain in MS. We were not able to confirm a role for altered pain modulation profile or gain-type QST abnormalities in the development of CNEP in MS.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Petra Praksová, MD, PhD, and Pavel Štourač, MD, PhD for their help in recruitment of patients, and Iveta Sellingerová, PhD and Magda Horáková, MD, for assistance in the statistical analysis. Tony Long (Dalmellington) helped work up the English.

CONFLICTS OF INTEREST

This work was supported by the Internal Grant Agency (IGA CR NT 13523-4) and by the Health Research Council (AZV NV 15-32133A) of the Ministry of Health of the Czech Republic, by the project “CEITEC—Central European Institute of Technology” (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from the European Regional Development Fund, by Specific Research project ref. MUNI/A/1325/2019 provided by Masaryk University Brno, and by the Ministry of Health of the Czech Republic project for conceptual development in research organizations, ref. no. 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic). Jan Vollert has received consultancy fees from Caspar. The other authors have reported no conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

I. Srotova and J. Kocica were involved in the literature review, data collection including QST, data interpretation, data analysis, prepared the first draft of the manuscript and contributed equally to the article. J. Vollert was involved in the calculation of prototypic sensory phenotypes and suggested and prepared some of the graphs. J. Kolcava and M. Hulova contributed to data collection and data interpretation. L. Dusek contributed to study design and planned and overviewed statistical data analysis. J. Jarkovsky contributed to interpretation of data (statistical analysis). J. Bednarik contributed to study design, data collection, data interpretation, data analysis, and preparation of draft of the manuscript. E. Vlckova assumed overall responsibility for the study, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. She contributed to study design, data analysis, data interpretation, manuscript preparation including figures and writing. All authors substantially contributed to conception and design or acquisition of data, or analysis and interpretation of

data, contributed to drafting the article or revising it critically for important intellectual content, discussed the results, commented on the manuscript and approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

- Aicher, S. A., Silverman, M. B., Winkler, C. W., & Bebo, B. F. (2004). Hyperalgesia in an animal model of multiple sclerosis. *Pain*, 110, 560–570. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.025>
- Arendt-Nielsen, L., Morlion, B., Perrot, S., Dahan, A., Dickenson, A., Kress, H. G., Wells, C., Bouhassira, D., & Mohr Drewes, A. (2018). Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *European Journal of Pain*, 22, 216–241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N. B., Haanpää, M., Hansson, P., Hüllemann, P., Jensen, T. S., Freynhagen, R., Kennedy, J. D., Magerl, W., Mainka, T., Reimer, M., Rice, A. S. C., Segerdahl, M., Serra, J., ... Treede, R.-D. (2017). Peripheral neuropathic pain: A mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158, 261–272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000753>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Boivie, J. (2003). Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *European Journal of Pain*, 7, 339–343. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(03\)00046-6](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00046-6)
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., Cunin, G., Fermanian, J., Ginies, P., Grun-Overdyking, A., Jafari-Schluep, H., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Mick, G., Serrie, A., Valade, D., & Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., & Boureau, F. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024>
- Burkill, S., Montgomery, S., Kockum, I., Piehl, F., Strid, P., Hillert, J., Alfredsson, L., Olsson, T., & Bahmanyar, S. (2019). The association between multiple sclerosis and pain medications. *Pain*, 160, 424–432. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001429>
- Chung, O. Y., Bruhl, S., Diedrich, L., & Diedrich, A. (2008). The impact of blood pressure and baroreflex sensitivity on wind-up. *Anesthesia and Analgesia*, 107, 1018–1025. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31817f8dfe>
- Craig, A. D. (1998). A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum*, 7, 1–14. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(98\)70004-2](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(98)70004-2)
- Dengler-Criss, C. M., Bruhl, S., & Walker, L. S. (2011). Increased wind-up to heat pain in women with a childhood history of functional abdominal pain. *Pain*, 152, 802–808. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.032>
- Ehde, D. M., Osborne, T. L., Hanley, M. A., Jensen, M. P., & Kraft, G. H. (2006). The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 12, 629–638. <https://doi.org/10.1177/1352458506071346>

- Eisenberg, E., Midbari, A., Haddad, M., & Pud, D. (2010). Predicting the analgesic effect to oxycodone by "static" and "dynamic" quantitative sensory testing in healthy subjects. *Pain*, 151, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.025>
- Fernandes, C., Pidal-Miranda, M., Samartin-Veiga, N., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: A systematic review of its concurrent validity. *Pain*, 160, 2679–2690. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001664>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Ortega-Santiago, R., Ortíz-Gutiérrez, R., Caminero, A. B., Salom-Moreno, J., & Arendt-Nielsen, L. (2015). Widespread pressure pain hypersensitivity in patients with multiple sclerosis with and without pain as sign of central sensitization. *Clinical Journal of Pain*, 31, 66–72. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000084>
- Ferraro, D., Plantone, D., Morselli, F., Dallari, G., Simone, A. M., Vitetta, F., Sola, P., Primiano, G., Nociti, V., Pardini, M., Mirabella, M., & Vollono, C. (2018). Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences*, 39, 445–453. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3217-x>
- Fields, H. L., Rowbotham, M., & Baron, R. (1998). Postherpetic neuralgia: Irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Diseases*, 5, 209–227. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0204>
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R.-D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157, 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., MacLeod, M. R., & Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154, 632–642. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 136, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.029>
- Granovsky, Y. (2013). Conditioned pain modulation: A predictor for development and treatment of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*, 17, 361. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0361-8>
- Granovsky, Y., & Yarnitsky, D. (2013). Personalized pain medicine: The clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 4, e0024. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10131>
- Haroun, O. M. O., Vollert, J., Lockwood, D. N., Bennett, D. L. H., Pai, V. V., Shetty, V., Wakade, A. V., Khodke, A. S., Schilder, A., Pfau, D., Enax-Krumova, E. K., Maier, C., Treede, R.-D., & Rice, A. S. C. (2019). Clinical characteristics of neuropathic pain in leprosy and associated somatosensory profiles: A deep phenotyping study in India. *Pain Reports*, 4. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000743>
- Head, H., & Holmes, G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, 34, 102–254. <https://doi.org/10.1093/brain/34.2-3.102>
- Heitmann, H., Haller, B., Tiemann, L., Mühlau, M., Berthele, A., Tölle, T. R., Salmen, A., Ambrosius, B., Bayas, A., Asseger, S., Hartung, H.-P., Heesen, C., Stangel, M., Wildemann, B., Haars, S., Groppa, S., Luessi, F., Kümpfel, T., Nischwitz, S., ... Ploner, M. (2020). Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: Results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*, 161(4), 787–796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001767>
- Kadanka, Z., Bednarik, J., & Vohanka, S. (1994). *Practical electromyography*. (1st ed.). IDPVZ.
- Kalia, L. V., & O'Connor, P. W. (2005). Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11, 322–327. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1168oa>
- Katz, R. T., Rovai, G. P., Brait, C., & Rymer, W. Z. (1992). Objective quantification of spastic hypertonia: Correlation with clinical findings. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 73(4), 339–347. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(92\)90007-J](https://doi.org/10.1016/0003-9993(92)90007-J)
- Kimura, J. (2013). *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice*. (4th ed.). Oxford University Press.
- Kincova, S., Vlckova, E., Srotova, I., Raputova, J., & Bednarik, J. (2016). Dynamic methods of quantitative sensory testing. *Ceska A Slovenska Neurologie A Neurochirurgie*, 79, 68–76.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 13, 936–944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>
- Lopes, L., Galhardoni, R., Silva, V., Jorge, F., Yeng, L. T., Callegaro, D., Chadi, G., Teixeira, M. J., & Ciampi de Andrade, D. (2018). Beyond weakness: Characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: A controlled study. *European Journal of Pain*, 22, 72–83. <https://doi.org/10.1002/ejp.1091>
- Lu, J., Kurejova, M., Wirotanseng, L. N., Linker, R. A., Kuner, R., & Tappe-Theodor, A. (2012). Pain in experimental autoimmune encephalitis: A comparative study between different mouse models. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 233. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-233>
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R.-D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151, 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.026>
- Maier, C., Baron, R., Tölle, T. R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Flor, H., Geber, C., Hüge, V., Krumova, E. K., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwarz, A., Sommer, C., ... Treede, D.-R. (2010). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 150, 439–450. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.002>
- Moisset, X., Ouchchane, L., Guy, N., Bayle, D. J., Dallel, R., & Clavelou, P. (2013). Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: Comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*, 154, 2691–2699. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.050>
- O'Connor, A. B., Schwid, S. R., Herrmann, D. N., Markman, J. D., & Dworkin, R. H. (2008). Pain associated with multiple sclerosis:

- Systematic review and proposed classification. *Pain*, 137, 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.024>
- Osterberg, A., & Boivie, J. (2010). Central pain in multiple sclerosis – Sensory abnormalities. *European Journal of Pain*, 14, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.03.003>
- Osterberg, A., Boivie, J., & Thuomas, K.-A. (2005). Central pain in multiple sclerosis—prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Pain*, 9, 531–542. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.005>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69, 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Poncet-Megemont, L., Dallel, R., Chassain, C., Perrey, A., Mathais, S., Clavelou, P., & Moisset, X. (2019). Whole-body reversible neuropathic pain associated with right parieto-temporal operculum single inflammatory lesion in a patient with multiple sclerosis: A case report. *European Journal of Pain*, 23, 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/ejp.1464>
- Raputova, J., Srotova, I., Vlckova, E., Sommer, C., Üçeyler, N., Birklein, F., Rittner, H. L., Rebhorn, C., Adamova, B., Kovalova, I., Kralickova Nekvapilova, E., Forer, L., Belobradkova, J., Olsovsky, J., Weber, P., Dusek, L., Jarkovsky, J., & Bednarik, J. (2017). Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: A cross-sectional observational study. *Pain*, 158, 2340–2353. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>
- Reynolds, W. S., Brown, E. T., Danford, J., Kaufman, M., Wein, A., Dmochowski, R., & Bruehl, S. (2017). Temporal summation to thermal stimuli is elevated in women with overactive bladder syndrome. *Neurourology and Urodynamics*, 36, 1108–1112. <https://doi.org/10.1002/nau.23059>
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, D. R., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., ... Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>
- Solaro, C., Brichetto, G., Amato, M. P., Cocco, E., Colombo, B., D'Aleo, G., Gasperini, C., Ghezzi, A., Martinelli, V., Milanese, C., Patti, F., Trojano, M., Verdun, E., Mancardi, G. L., & the PaIMS Study Group. (2004). The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 63, 919–921. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137047.85868.d6>
- Solaro, C., Cella, M., Signori, A., Martinelli, V., Radaelli, M., Centonze, D., Sica, F., Grasso, M. G., Clemenzi, A., Bonavita, S., Esposito, S., Patti, F., D'Amico, E., Cruccu, G., Truini, A., & Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. (2018). Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *Journal of Neurology*, 265, 828–835. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8758-2>
- Srotova, I., Vlckova, E., Strakova, J., Kinclova, S., Adamova, B., Dusek, L., Jarkovsky, J., & Bednarik, J. (2015). Validation of the Czech version of the quantitative sensory testing protocol. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78, 442–452.
- Srotova, I., Vlckova, E., Strakova, J., Kinclova, S., Ryba, L., Dusek, L., Adamova, B., & Bednarik, J. (2015). Validation of the Czech Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI_{CZ}). *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 78(1), 45–56. <https://doi.org/10.14735/amcsnn201545>
- Stenager, E., Knudsen, L., & Jensen, K. (1991). Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 84, 197–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1991.tb04937.x>
- Svendsen, K. B., Jensen, T. S., Hansen, H. J., & Bach, F. W. (2005). Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 114, 473–481. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.01.015>
- Svendsen, K. B., Jensen, T. S., Overvad, K., Hansen, H. J., Koch-Henriksen, N., & Bach, F. W. (2003). Pain in patients with multiple sclerosis: A population-based study. *Archives of Neurology*, 60, 1089–1094. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1089>
- Tampin, B., Vollert, J., & Schmid, A. B. (2018). Sensory profiles are comparable in patients with distal and proximal entrapment neuropathies, while the pain experience differs. *Current Medical Research and Opinion*, 34, 1899–1906. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1451313>
- Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Shillo, P. R., Lees, J. G., Selvarajah, D., Orengo, C., Tesfaye, S., Rice, A. S. C., & Bennett, D. L. H. (2016). The Pain in Neuropathy Study (PiNS): A cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*, 157, 1132–1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17, 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Treede, R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630–1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
- Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C., & Cruccu, G. (2013). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 260, 351–367. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2>
- Truini, A., Galeotti, F., La Cesa, S., Di Rezze, S., Biasiotta, A., Di Stefano, G., Tinelli, E., Millefiorini, E., Gatti, A., & Cruccu, G. (2012). Mechanisms of pain in multiple sclerosis: A combined clinical and neurophysiological study. *Pain*, 153, 2048–2054. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.024>
- Üçeyler, N., Vollert, J., Broll, B., Riediger, N., Langjahr, M., Saffer, N., Schubert, A.-L., Siedler, G., & Sommer, C. (2018). Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain*, 159, 1867–1876. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001287>
- Valerio, F., Apostolos-Pereira, S. L., Sato, D. K., Callegaro, D., Lucato, L. T., Barboza, V. R., Silva, V. A., Galhardoni, R., Rodrigues, A. L. D. L., Jacobsen Teixeira, M., & Ciampi de Andrade, D. (2020). Characterization of pain syndromes in patients with neuromyelitis optica. *European Journal of Pain*, 24(8), 1548–1568. <https://doi.org/10.1002/ejp.1608>

- Vlcková-Moravcová, E., Bednarík, J., Dusek, L., Toyka, K. V., & Sommer, C. (2008). Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle and Nerve*, 37, 50–60. <https://doi.org/10.1002/mus.20889>
- Vollert, J., Magerl, W., Baron, R., Binder, A., Enax-Krumova, E. K., Geisslinger, G., Gierthmühlen, J., Henrich, F., Hüllemann, P., Klein, T., Lötsch, J., Maier, C., Oertel, B., Schuh-Hofer, S., Tölle, T. R., & Treede, R.-D. (2018). Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: Comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*, 159, 1090–1102. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001190>
- Vollert, J., Maier, C., Attal, N., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E. K., Finnerup, N. B., Freynhagen, R., Gierthmühlen, J., Haanpää, M., Hansson, P., Hüllemann, P., Jensen, T. S., Magerl, W., Ramirez, J. D., Rice, A. S. C., Schuh-Hofer, S., Segerdahl, M., Serra, J., ... Baron, R. (2017). Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: Algorithm and sample size recommendations. *Pain*, 158, 1446–1455. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000935>
- Yarnitsky, D., Bouhassira, D., Drewes, A. M., Fillingim, R. B., Granot, M., Hansson, P., Landau, R., Marchand, S., Matre, D., Nilsen, K. B., Stubhaug, A., Treede, R. D., & Wilder-Smith, O. (2015). Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *European Journal of Pain*, 19, 805–806. <https://doi.org/10.1002/ejp.605>
- Yarnitsky, D., Granot, M., & Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain*, 155, 663–665. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.005>
- Yusuf, F. L. A., Wijnands, J. M. A., Kingwell, E., Zhu, F., Evans, C., Fisk, J. D., Zhao, Y., Sutherland, J. M., Patrick, D. M., Marrie, R. A., & Tremlett, H. (2020). Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245852090816. <https://doi.org/10.1177/1352458520908163>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Srotova I, Kocica J, Vollert J, et al. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain*. 2021;25:573–594. <https://doi.org/10.1002/ejp.1695>

Andrasinova T, Kalikova E, Kopacik R, Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J, Adamova B. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain. Clin J Pain. 2019;35(1):7-17. doi:10.1097/AJP.0000000000000653

Tato práce představuje metodicky komplexní přístup k hodnocení neuropatické komponenty chronické bolesti dolních zad. Kombinuje dotazník painDETECT (PDQ), QST a kožní biopsii s hodnocením IENFD. Soubor tvoří pacienti s prostým lumbagem, radikulárními syndromy, a zdravé kontroly.

Výsledky ukazují, že neuropatická složka je typická především pro radikulární syndromy, zatímco u prostých lumbalgí je minimální. Podíl pozitivního PDQ je však u radikulárních bolestí nižší než v dřívějších studiích, což podporuje názor, že samotné screeningové dotazníky u „mixed pain“ syndromů neuropatickou komponentu podhodnocují.

QST prokazuje u radikulárních syndromů převahu senzitivní ztráty („loss-of-function“), zatímco hyperalgie je méně výrazná. Významným nálezem je i snížení IENFD až u poloviny postižených kořenů, což ukazuje, že radikulární bolest může být spojena i s distálním postižením tenkých vláken (pravděpodobně v rámci distálnější komprese kořene s atypicky proximálně lokalizovaným senzitivním gangliem, která vede k postganglionální kompresi nervových vláken, a tedy Wallerově degeneraci distálního pahýlu).

Klinicky práce ukazuje, že neuropatická složka je u radikulární bolesti častá, ale často poddiagnostikovaná, a že samotný PDQ není pro její zachycení dostatečný a neměl by být používán izolovaně.

Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain

Tereza Andrasinova, MD,* Eva Kalikova, MD,* Roman Kopacik, MD,*
Iva Srotova, MD,*† Eva Vlckova, MD,*† Ladislav Dusek, PhD,‡
Josef Bednarik, PhD,*† and Blanka Adamova, MD, PhD*†

Objectives: Assessment of neuropathic pain in chronic low back syndromes is important. However, there is currently no gold standard for its diagnosis. The aim of this observational cross-sectional study was to assess the neuropathic component of pain in various chronic low back pain syndromes using a range of diagnostic tests.

Materials and Methods: Included in this study were 63 patients with chronic axial low back pain (ALBP), 48 patients with chronic radicular syndromes (CRS) comprising 23 with discogenic compression (CDRS) and 25 with lumbar spinal stenosis (LSS), and 74 controls. PainDETECT questionnaire (PDQ), quantitative sensory testing (QST), and skin biopsy with evaluation of intraepidermal nerve fiber density (IENFD) were used to assess the neuropathic pain component.

Results: Positive PDQ (≥ 19) was obtained more frequently in patients with CDRS and LSS (26.1% and 12.0%, respectively) compared with patients with ALBP (1.6%, $P < 0.001$). The proportion of patients with sensory loss confirmed by QST was lowest in the ALBP subgroup (23.8%) compared with CDRS (47.8%), and LSS (68.0%) subgroups ($P < 0.001$). A reduction in IENFD was disclosed in a proportion of up to 52.0% of affected roots in patients with CRS.

Discussion: Neuropathic pain is quite frequent in CRS, and QST reveals sensory loss as a frequent abnormality in patients with CRS. Using a cut-off value of 19, PDQ identified a neuropathic component in a relatively low proportion of patients with CRS. CRS may be associated with a reduction in IENFD.

Key Words: neuropathic pain, low back pain, quantitative sensory testing, questionnaire, skin biopsy

(*Clin J Pain* 2019;35:7–17)

Low back pain (LBP), with or without referred leg pain, is a common condition, with a lifetime prevalence estimated at over 70%,¹ and as many as two thirds developing chronic

symptoms.² Chronic LBP has been described as basically “mixed pain” involving both nociceptive and neuropathic mechanisms.^{1,3} Identifying nociceptive and neuropathic pain components in LBP is clinically important, as they require different management strategies.³

It has been suggested that the neuropathic components in chronic LBP may be under-recognized and therefore remain untreated.³ This may arise out of the fact that there is currently no gold-standard approach to the diagnosis of neuropathic LBP.^{1,4} Large epidemiological studies have shown that 12% to 55% of patients with chronic LBP have neuropathic pain components.^{5–8}

Neuropathic mechanisms are involved in radicular pain (pain due to a spinal nerve root lesion) in particular, but there is growing evidence that a neuropathic component is also involved in the pathophysiology of localized axial back pain or referred (pseudoradicular) leg pain.^{7,9,10}

A grading system has been proposed to determine the level of certainty with which any given pain may be considered neuropathic.^{11,12} A history of relevant neurological lesion or disease, including pain descriptors evaluated by screening tools such as PainDETECT questionnaire (PDQ),⁵ and neuro-anatomically plausible pain distribution, are the 2 criteria required to reach the first level of certainty—“possible” neuropathic pain. The following level of certainty (“probable” neuropathic pain) requires supporting evidence obtained by clinical examination. This should optimally confirm the presence of sensory loss appropriate to a lesion or disease of the somatosensory nervous system. Sensory loss may be confirmed by clinical examination, but more detailed analysis using quantitative sensory testing (QST) may be required.⁴ The final level of certainty (“definite” neuropathic pain) requires that an objective diagnostic test confirms a lesion or disease of the somatosensory system. Neuroimaging studies (computed tomography, magnetic resonance imaging [MRI]) are frequently used to establish proof of disease or lesion of the somatosensory pathways in neuropathic LBP. These are, however, of variable reliability, as many anatomic abnormalities, including disk herniation and stenosis, may be asymptomatic.^{4,13} Skin biopsy with evaluation of intraepidermal nerve fiber density (IENFD) is currently considered the gold standard in assessment of the anatomic correlate of unmyelinated small nociceptive C-fiber terminal impairment.¹⁴

The aim of this observational cross-sectional single-center study was to assess the neuropathic component of pain in various forms of chronic LBP using 3 tests, specifically PDQ, QST, and skin biopsy, all of which are employed at different levels of the neuropathic pain grading system.

MATERIALS AND METHODS

The study was cross-sectional and observational; no existing pain management was delayed or altered by participation in it. It

Received for publication March 21, 2018; revised August 18, 2018; accepted September 4, 2018.

From the *Department of Neurology, University Hospital and Masaryk University Brno; †CEITEC—Central European Institute of Technology; and ‡Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic.

T.A. and E.K. contributed equally to the article.

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic—conceptual development of research organization (FNBr, 65269705) and Specific University Research Grant MUNI/A/1072/2017 provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic. The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Blanka Adamova, MD, PhD, Department of Neurology, University Hospital and Masaryk University, Jihlavská 20, Brno 625 00, Czech Republic (e-mail: adamova.blanka@fnbrno.cz).

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.clinicalpain.com.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
DOI: 10.1097/AJP.0000000000000653

was reviewed and approved by the local medical research ethics committee and all participants gave written informed consent. The period of data collection was 3 years.

Participants

Three subgroups of individuals with chronic LBP syndromes were included in the study: those with chronic axial low back pain (ALBP) and 2 subgroups of patients with chronic radicular syndromes (CRS)—due to discogenic compression (CDRS), and resulting from lumbar spinal stenosis (LSS). A control group of pain-free participants was examined for comparison.

Inclusion Criteria—Patients With ALBP

- Chronic LBP (axial pain without propagation of pain into the legs).
- Pain duration > 12 weeks.
- Absence of lumbosacral radicular pain or neurogenic claudication in the medical history.
- Clinical neurological examination and nerve conduction studies/needle electromyography (NCS/EMG) showing no signs of lumbosacral radiculopathy.

Inclusion Criteria—Patients With CDRS

- Radicular syndrome at L4, L5 or S1. Radicular syndrome was defined as typical dermatomal pain radiating beyond the knee toward the foot, together with at least one of the signs of nerve root dysfunction: sensory impairment and/or absent or diminished reflexes and/or weakness.
- Pain duration > 12 weeks.
- Presence of discogenic compression of affected nerve root, established by MRI of the lumbar spine by a neuroradiologist blinded to the study.
- Absence of previous lumbosacral radicular pain and neurogenic claudication in the medical history.

Inclusion Criteria—Patients With LSS

- Radicular syndrome at L4, L5 or S1 with or without neurogenic claudication.
- Pain duration > 12 weeks.
- Presence of LSS (central, lateral recess or foraminal stenosis) with compression of affected nerve root, established by MRI of the lumbar spine by a neuro-radiologist blinded to the study.

Inclusion Criteria—Pain-free Participants

- Absence of LBP, no radicular syndrome and no neurogenic claudication at the time of examination.
- Absence of lumbosacral radicular pain and neurogenic claudication in the medical history.

Exclusion Criteria for All Subgroups

- Age below 18 years.
- Previous surgery of the lumbar spine.
- Presence any other disease of the central or peripheral nervous systems.
- Mental disorders, impairment of cognitive function, any conditions known to affect attention. Mini-Mental State

Examination (MMSE) was performed for all participants in this study to measure cognitive impairment; a score ≥ 27 points (of 30) indicated normal cognition.

- Presence of risk factors in the medical history and/or laboratory abnormalities indicating a disease, condition or treatment that might be a potential cause of polyneuropathy.
- Clinical neurological examination and NCS/EMG findings with signs of polyneuropathy.

The majority of the pain-free controls were recruited from among the investigators' colleagues and relatives. The patients with LSS were recruited from the large cohort of patients with LSS treated and observed in the University Hospital, Brno, while most of the patients with ALBP and CDRS were referred by collaborating out-patient neurologists.

Neurological Examination

Assessment of pain was conducted during neurological examination and included its descriptors, distribution, duration, intensity, time-course, and current intake of analgesics or any other drugs known to moderate pain. Severity of pain was quantified by means of an 11-step numerical rating scale. Current pain intensity, together with mean and maximum pain intensity in the past 4 weeks, were noted. All patients and controls underwent a comprehensive clinical neurological examination of the lower limbs, including assessment of deep-tendon reflexes (patellar reflex for L4 root, the Achilles reflex for S1 root), tactile sensation, and muscle strength in main muscle groups in the lower extremities (knee extensors, dorsiflexors, and plantar flexors of the foot and big toe).

Dermatomes with radicular pain (affected root) and contralateral reference dermatomes were selected for further examination in individuals with CDRS and LSS, based on a structured clinical interview. Once the selection of dermatome(s) had taken place, QST and skin biopsy were performed on both sides.

PDQ

The PDQ, based on combinations of typical descriptors of neuropathic pain, was developed to identify patients who may have neuropathic pain.⁵ The PDQ was administered using the Czech version, which has been translated through Mapi Research Institute with support from Pfizer. All participants with chronic LBP completed a PDQ to evaluate the characteristics of their pain. As recommended by Freynhagen et al,⁵ a score of ≥ 19 was considered "positive" (strongly suggestive of neuropathic pain), a result of 13 to 18 was "unclear" (neuropathic component may be present) and a score of ≤ 12 was marked as "negative" (neuropathic component unlikely).

NCS/EMG

Motor NCS of the peroneal and tibial nerves, including 10 consecutive F-waves, and antidromic sensory NCS of the sural and peroneal superficial nerves were performed on both lower limbs in patients and on at least one side in controls in the standard manner.¹⁵ The results were processed in the light of published reference values accepted by our EMG laboratory.¹⁶ Concentric needle electromyography from at least 2 muscles from myotomes L4-S1 on both sides was evaluated in all patient groups (ALBP, CDRS, and LSS). In pain-free controls, at least 2 distal lower extremity muscles were examined by needle EMG

(within the framework of an examination based on the exclusion of distal polyneuropathy).

QST

QST examination in the lower limbs was performed in all patients and pain-free volunteers (in patients with CRS, both the affected and the contralateral roots were examined). A reduced version of the QST protocol was employed, following somatosensory modalities: thermal detection thresholds, thermal pain thresholds, and vibration detection thresholds (VDTs). These examinations were performed in a standard manner, according to the standardized protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (*Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz*, DFNS).¹⁷ The Czech version of these procedures has recently been validated, and the applicability of published reference values¹⁸ has been confirmed for the Czech population.¹⁹

Cold detection threshold (CDT), warm detection threshold (WDT), thermal sensory limen (TSL, the difference threshold for alternating cold and warm stimuli) with evaluation of a number of paradoxical heat sensations (PHS), cold pain threshold (CPT), and heat pain threshold (HPT) were performed using a Medoc TSA 2001-II thermal sensory testing device (MEDOC, Israel) and a thermode of contact area 2.5×5 cm. In patients with radicular syndromes (CDRS, LSS), all the thermal and thermal-pain modalities were tested on the medial foot dorsum when examining the L5 dermatome, on the lateral margin of the foot when examining the S1 dermatome and above the medial ankle when examining the L4 dermatome. In healthy controls and patients with ALBP, these tests were performed on the foot dorsum. VDT was tested using a Rydel-Seiffer tuning fork (128 Hz, 8/8 scale), which was placed over a bony prominence and left there until the participant could no longer feel vibration. In healthy participants and patients with ALBP, the tuning fork was placed over the malleolus medialis. In patients with CDRS and LSS, VDT was examined in the distribution of the painful and contralateral dermatomes in the malleolus medialis for dermatome L4, the head of the first metatarsus for dermatome L5, and malleolus lateralis for dermatome S1. The VDT was determined as the disappearance threshold for 3 stimulus repetitions. The mean vibration threshold of consecutive measurements was then calculated.¹⁷

Stratified reference data (specific for body region, age, and sex) were used to normalize the test results of individual patients by calculating the *z*-transformation.¹⁸ The data from CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, and VDT were presented as *z*-scores. For all parameters, negative (loss of function) as well as positive (gain of function) phenomena were assessed. The definition of QST abnormalities was based on DFNS recommendations.²⁰ Thus, if the individual *z*-values were outside the 95% confidence interval of the reference group (*z*-scores > 1.96 or < -1.96), the values were designated absolute abnormalities. PHS was evaluated as being absent or present, based on reference values after Magerl et al.¹⁸

Skin Biopsy

Skin biopsy was performed in participants with CDRS and LSS after QST examination within the distribution of the painful dermatome and in the corresponding dermatome on the contralateral extremity. Evaluation of IENFD was performed. The skin sample was taken from the region ~10 cm above the medial ankle for dermatome L4, from ~10 cm above the talocrural joint on the anterolateral part of the shin

for dermatome L5, and from ~10 cm above the heel for dermatome S1. The biopsy was performed with sterile technique following local anesthesia with 1% trimecain hydrochloride (Mesocain; Zentiva, Prague, Czech Republic).

The details of specimen removal and staining techniques have been widely published.^{21,22} The average IENFD per millimeter of epidermal length was calculated in accord with current guidelines.¹⁴ The entire epidermal lengths of 3 non-adjacent sections were measured in each patient. The samples were counted by 2 observers (R.K., E.V.) to ensure reliability. If there was significant disagreement between the values from R.K. and E.V. (a difference of 2 or more fibers/millimeter between observers), they examined the sample together and the IENFD was assessed on the basis of consensus; however, this situation occurred in only 2 samples from the entire cohort examined. The results were evaluated using our own laboratory normative values, obtained from a smaller sample of individuals by immunofluorescence,²³ as well as from published reference values based on bright-field immunohistochemistry results in a large cohort of normal individuals.²⁴

Basic blood tests were performed for all participants to exclude potential causes of polyneuropathy (vitamin B₁₂ and folate levels, thyroid hormones, serum protein electrophoresis, blood count, serum creatinine, bilirubin and transaminases, blood glucose and glycosylated hemoglobin [HbA1C], and serum lipid spectrum).

Statistical Approaches

Demographic and clinical characteristics of controls and patients were described by means ($\pm$ SD) for continuous variables and absolute and relative frequencies for categorical variables. The statistical significance of differences was established by 2-sample *t* test, or analysis of variance eventually analysis of covariance test when comparing means of more than 2 groups. The paired-sample *t* test was applied for paired data (when comparing data from the affected and contralateral distributions). For categorical variables, groups were compared by Fisher exact test or McNemar test for paired data. Where a significant result was disclosed, a post hoc comparison with Bonferroni adjustment was also performed. The PDQ score was also adjusted with respect to age at investigation and pain duration, while individual parameters of QST were adjusted with respect to pain duration, thus eliminating the influence of these variables.

Statistical significance was set at $P < 0.05$. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics for Windows, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Beanplots were visualized using the beanplot package written in R (R Development Core Team, 2017).

RESULTS

Participant Characteristics

Included in the study were 63 individuals with ALBP, 23 with CDRS, 25 with LSS, and 74 controls (Fig. 1). The basic characteristics of the study subgroups appear in Table 1. Both age and sex distribution differed significantly between subgroups. Participants in the control group were predominately female (67.6%), while participants with LSS had the highest average age (mean = 63.0, SD = 7.8).

Pain Characteristics, Analgesic Treatment, PDQ

The duration of chronic pain was lowest in the CDRS subgroup (mean = 3.4 mo, SD = 0.6), while individuals with LSS had experienced pain of the highest duration

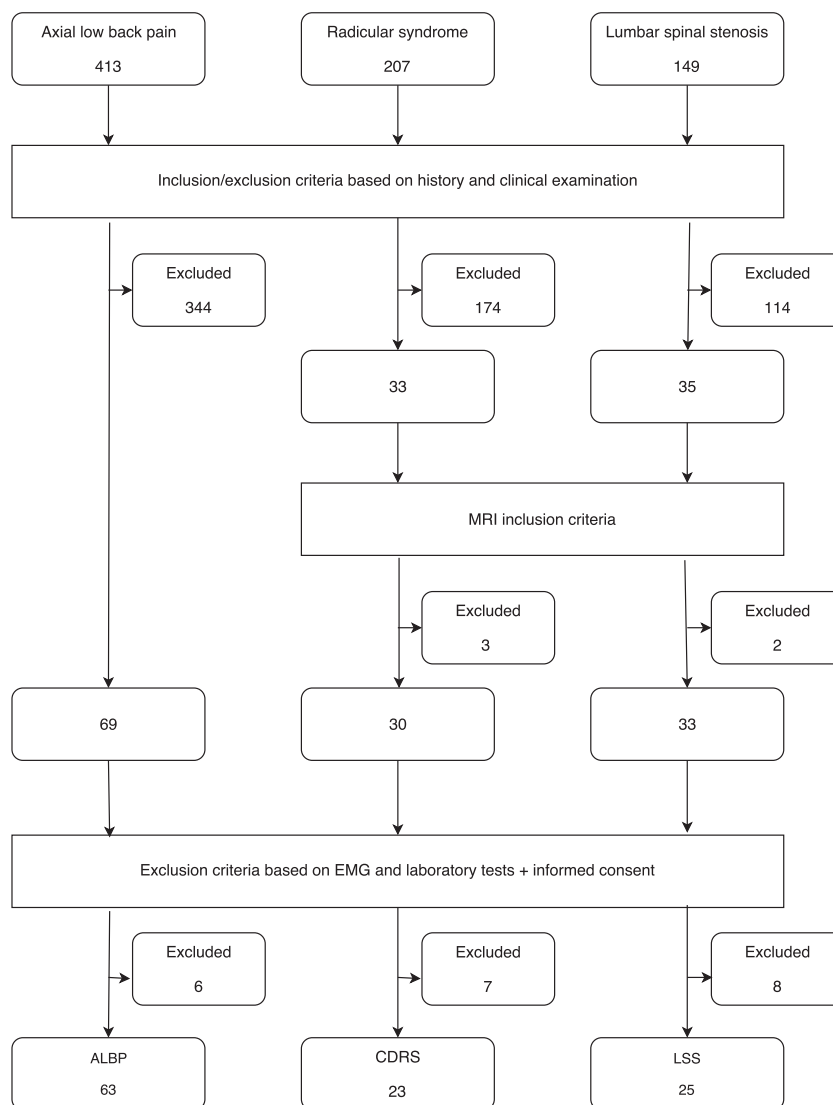


FIGURE 1. Flow-chart including participant recruitment. ALBP indicates axial low back pain; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; EMG, electromyography; LSS, lumbar spinal stenosis; MRI, magnetic resonance imaging.

(mean = 111.4 mo, SD = 63.6) (Table 1). The subgroups of patients (ALBP, CDRS, LSS) did not differ in mean and maximum pain intensity over the past 4 weeks; however, those with ALBP described the lowest current pain intensity. Only 38.1% of participants with ALBP were using analgesic medication, in contrast to most of those with CDRS and LSS (91.3% and 96.0%, respectively). Monotherapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was used most frequently by individuals with ALBP. Participants with CDRS and LSS were largely subject to polytherapy (combinations of NSAIDs, paracetamol, opioids, antiepileptics or antidepressants). None of the participants with ALBP were using specific neuropathic pain treatments (gabapentinoids, tricyclic antidepressants or duloxetine), in contrast to 60.9% of the participants with CDRS and 16.0% of the participants with LSS. The PDQ score was significantly lower in the ALBP subgroup (mean = 6.1, SD = 4.6) compared with the CDRS (mean = 14.5, SD = 6.8) and LSS (mean = 12.7, SD = 5.5) subgroups (Fig. 2). “Positive”

PDQ (≥ 19 points) appeared in 1.6% of participants with ALBP only, in 26.1% of participants with CDRS and in 12.0% of participants with LSS, while the proportions of patients with “unclear” PDQ scores (13 to 18) were recorded most frequently for participants with CDRS (30.4%) and LSS (44.0%). Negative PDQ predominated significantly in participants with ALBP (92.1%). The values of PDQ score adjusted with respect to age and pain duration did not change substantially; the differences between subgroups of patients, however, decreased slightly. However, the adjusted PDQ score remained significantly lower in the ALBP subgroup compared with the CDRS and LSS subgroups (Supplemental Table 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CJP/A521>; Supplemental Fig. 1, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CJP/A522>).

QST

Group comparisons of the mean z-scores CDT, WDT, VDT and TSL revealed significant differences, both between

TABLE 1. Demographic and Clinical Characteristics of Subgroups

Parameter	Controls (N = 74)	ALBP (N = 63)	CDRS (N = 23)	LSS (N = 25)	P*	Post Hoc
Sex						
Male	24 (32.4%)	36 (57.1%)	14 (60.9%)	13 (52.0%)	0.011	a/b/ab/ab
Female	50 (67.6%)	27 (42.9%)	9 (39.1%)	12 (48.0%)		
Age (y)	36.1 (± 13.2)	41.6 (± 10.4)	48.5 (± 12.7)	63.0 (± 7.8)	< 0.001	a/b/b/c
Pain duration (mo)	—	61.2 (± 72.0)	3.4 (± 0.6)	111.4 (± 63.6)	< 0.001	a/b/c
Current pain (0-10 scale)	—	2.1 (± 1.9)	3.2 (± 2.0)	4.0 (± 1.8)	< 0.001	a/ab/b
Maximum pain in the past 4 wk (0-10 scale)	—	6.8 (± 2.5)	6.7 (± 3.1)	6.3 (± 1.8)	0.670	—
Mean pain in the past 4 wk (0-10 scale)	—	4.4 (± 2.1)	4.5 (± 2.2)	4.8 (± 1.4)	0.758	—
PainDETECT score (0-38 scale)	—	6.1 (± 4.6)	14.5 (± 6.8)	12.7 (± 5.5)	< 0.001	a/b/b
≤ 12 negative	—	58 (92.1%)	10 (43.5%)	11 (44.0%)	< 0.001	a/b/b
13-18 unclear	—	4 (6.3%)	7 (30.4%)	11 (44.0%)		a/b/b
≥ 19 positive	—	1 (1.6%)	6 (26.1%)	3 (12.0%)		a/b/b
Analgesic medication						
Yes	—	24 (38.1%)	21 (91.3%)	24 (96.0%)	< 0.001	a/b/b
Analgesic medication (if yes)						
Monotherapy	—	23 (95.8%)	3 (14.3%)	11 (45.8%)	< 0.001	a/b/b
Polytherapy	—	1 (4.2%)	18 (85.7%)	13 (54.2%)		a/b/b
Type of medication (multiple choice)						
NSAIDs	—	21 (33.3%)	15 (65.2%)	11 (44.0%)	0.031	a/b/b
Paracetamol	—	2 (3.2%)	16 (69.6%)	13 (52.0%)	< 0.001	a/b/b
Opioids	—	2 (3.2%)	17 (73.9%)	15 (60.0%)	< 0.001	a/b/b
NPT	—	0 (0.0%)	14 (60.9%)	4 (16.0%)	< 0.001	a/b/c
Affected root						
L4	—	—	2 (8.7%)	1 (4.0%)	0.414	—
L5	—	—	10 (43.5%)	16 (64.0%)		—
S1	—	—	11 (47.8%)	8 (32.0%)		—
Radicular paresis	—	—	5 (21.7%)	9 (36.0%)	0.349	—
Radiculopathy (NCS/EMG)	—	—	19 (82.6%)	20 (80.0%)	0.999	—

Data are presented as absolute and relative frequencies or mean (± SD).

*The *P*-values are based on analysis of variance for continuous variables or Fisher exact test for other variables.

a, b, c — letters indicating statistically significant differences between compared groups; same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups (post hoc analysis with Bonferroni adjustment).

Statistically significant differences are expressed in bold (*P* < 0.05).

ALBP indicates axial low back pain; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; LSS, lumbar spinal stenosis; NCS/EMG, nerve conduction studies/needle electromyography; NPT, neuropathic pain treatment; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

patients and controls and between subgroups of patients, displaying a gradient from slight abnormality (decrease) in participants with ALBP to more expressed abnormalities in participants with CDRS and LSS (in the distribution of

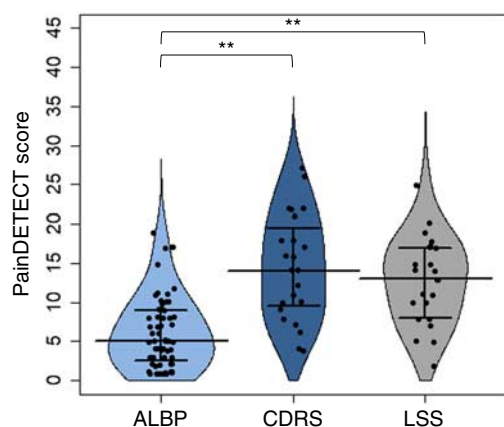


FIGURE 2. Median and interquartile ranges of PainDETECT questionnaire score in participants with chronic ALBP, CDRS, and LSS. Analysis of variance test, post hoc comparison with Bonferroni adjustment: ****P* < 0.001. ALBP indicates axial low back pain; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; LSS, lumbar spinal stenosis.

affected roots) (Table 2 and Fig. 3). Thermal threshold parameters and VDT also disclosed a statistically significant decrease in *z*-score in the distribution of contralateral root in participants with LSS, while only a loss of vibration detection occurred in the contralateral root distribution in participants with CDRS (Table 2). Similarly, the proportion of loss abnormalities for CDT, WDT, TSL, and VDT exhibited a gradient from infrequent abnormalities in contralateral root distribution in CDRS and LSS subgroups and in the ALBP subgroup, through more frequent abnormalities in the affected root in the CDRS subgroup, to the most frequent abnormalities in affected root distribution in the LSS subgroup (Table 2 and Fig. 4).

PHS was frequently present in all subgroups of patients (in CDRS and LSS subgroup not only in affected root distribution but also in contralateral root distribution) in comparison with controls. The highest rate of PHS (48%) was observed on the affected side in participants with LSS.

The *z*-score for CPT did not differ across the subgroups of patients and controls. Only in participants with LSS, both on the affected and contralateral sides, did HPT display a significantly lower value of *z*-score in comparison with controls. Thermal hyperalgesia (gain in CPT and/or HPT) occurred infrequently in participants with chronic LBP. An isolated loss of small-fiber function (thermal hypoesthesia —“pure thermal loss”—in combination with normal VDT) was detected in 15.9% of participants with ALBP, in 26.1%

TABLE 2. Quantitative Sensory Testing—Results

		CDRS (N = 23)		LSS (N = 25)		CDRS (N = 23)		LSS (N = 25)				
QST Parameters	Controls (N = 74)	ALBP (N = 63)	Affected Root	Affected Root	P*	Post Hoc	Contralateral Root	P†	P‡	Contralateral Root	P†	P‡
CDT												
Z-score	−0.10 (± 0.94)	−0.59 (± 1.08)	−1.15 (± 0.99)	−1.81 (± 1.11)	< 0.001	a/b/ bc/c	−0.44 (± 0.98)	0.002	0.152	−0.88 (± 1.14)	0.003	0.004
Normal	72 (97.3%)	56 (88.9%)	18 (78.3%)	13 (52.0%)	< 0.001	a/ab/ bc/c	22 (95.7%)	0.125	0.560	20 (80.0%)	0.016	0.011
Abnormal (loss)	2 (2.7%)	7 (11.1%)	5 (21.7%)	12 (48.0%)			1 (4.3%)			5 (20.0%)		
WDT												
Z-score	−0.48 (± 1.07)	−0.80 (± 1.20)	−1.45 (± 0.93)	−1.60 (± 0.63)	< 0.001	a/ab/ bc/c	−0.64 (± 0.92)	< 0.001	0.500	−1.38 (± 0.78)	0.075	< 0.001
Normal	68 (91.9%)	55 (87.3%)	18 (78.3%)	19 (76.0%)	0.120	—	22 (95.7%)	0.125	0.999	19 (76.0%)	0.999	0.069
Abnormal (loss)	6 (8.1%)	8 (12.7%)	5 (21.7%)	6 (24.0%)		—	1 (4.3%)			6 (24.0%)		
TSL												
Z-score	−0.36 (± 1.01)	−0.74 (± 1.03)	−1.29 (± 0.94)	−1.70 (± 0.84)	< 0.001	a/ab/ bc/c	−0.49 (± 0.79)	< 0.001	0.524	−1.15 (± 0.87)	0.004	< 0.001
Normal	71 (95.9%)	59 (93.7%)	19 (82.6%)	16 (64.0%)	< 0.001	a/a/ ab/b	23 (100.0%)	0.125	0.999	21 (84.0%)	0.125	0.066
Abnormal (loss)	3 (4.1%)	4 (6.3%)	4 (17.4%)	9 (36.0%)			0 (0.0%)			4 (16.0%)		
CPT												
Z-score	−0.09 (± 1.13)	−0.10 (± 1.03)	−0.24 (± 1.06)	−0.46 (± 0.85)	0.424	—	−0.09 (± 1.05)	0.487	0.972	−0.10 (± 0.95)	0.070	0.956
Normal	72 (97.3%)	62 (98.4%)	22 (95.7%)	25 (100.0%)	0.712	—	23 (100.0%)	0.999	0.999	25 (100.0%)	0.999	0.999
Abnormal (gain)	2 (2.7%)	1 (1.6%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)		—	0 (0.0%)			0 (0.0%)		
Abnormal (loss)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		—	0 (0.0%)			0 (0.0%)		
HPT												
Z-score	−0.57 (± 1.14)	−0.31 (± 1.43)	−0.88 (± 0.89)	−1.35 (± 0.62)	0.002	a/a/ ab/b	−0.43 (± 1.09)	0.056	0.582	−1.10 (± 0.86)	0.082	0.018
Normal	64 (86.5%)	56 (88.9%)	20 (87.0%)	21 (84.0%)	0.700	—	22 (95.7%)	0.625	0.304	21 (84.0%)	0.999	0.721
Abnormal (gain)	2 (2.7%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		—	1 (4.3%)			0 (0.0%)		
Abnormal (loss)	8 (10.8%)	4 (6.3%)	3 (13.0%)	4 (16.0%)		—	0 (0.0%)			4 (16.0%)		
PHS												
Normal (absent)	72 (97.3%)	47 (74.6%)	13 (56.5%)	13 (52.0%)	< 0.001	a/b/ b/b	14 (60.9%)	0.999	< 0.001	19 (76.0%)	0.146	0.003
Abnormal (present)	2 (2.7%)	16 (25.4%)	10 (43.5%)	12 (48.0%)			9 (39.1%)			6 (24.0%)		
VDT												
Z-score	0.50 (± 0.70)	−0.18 (± 1.50)	−0.71 (± 2.07)	−1.10 (± 1.58)	< 0.001	a/ab/ bc/c	−0.20 (± 1.31)	0.305	0.021	−0.78 (± 1.50)	0.108	< 0.001
Normal	73 (98.6%)	58 (92.1%)	18 (78.3%)	18 (72.0%)	< 0.001	a/ab/ b/b	22 (95.7%)	0.219	0.420	20 (80.0%)	0.500	0.004
Abnormal (loss)	1 (1.4%)	5 (7.9%)	5 (21.7%)	7 (28.0%)			1 (4.3%)			5 (20.0%)		
QST summary§												
No abnormalities	54 (73.0%)	35 (55.6%)	8 (34.8%)	6 (24.0%)	< 0.001	a/ab/ b/b	14 (60.9%)	0.180	0.303	10 (40.0%)	0.219	0.004
At least 1 abnormality	20 (27.0%)	28 (44.4%)	15 (65.2%)	19 (76.0%)			9 (39.1%)			15 (60.0%)		
At least 2 abnormalities	5 (6.8%)	12 (19.0%)	10 (43.5%)	15 (60.0%)	< 0.001	a/ab/ bc/c	3 (13.0%)	0.039	0.389	9 (36.0%)	0.109	< 0.001
At least 3 abnormalities	1 (1.4%)	3 (4.8%)	4 (17.4%)	9 (36.0%)	< 0.001	a/a/ ab/b	1 (4.3%)	0.250	0.420	4 (16.0%)	0.180	0.014
Clusters												
Any thermal loss	8 (10.8%)	13 (20.6%)	7 (30.4%)	15 (60.0%)	< 0.001	a/a/ ab/b	2 (8.7%)	0.063	0.999	9 (36.0%)	0.070	0.011
Pure thermal loss¶	8 (10.8%)	10 (15.9%)	6 (26.1%)	10 (40.0%)	0.010	a/ab/ ab/b	1 (4.3%)	0.063	0.681	8 (32.0%)	0.625	0.024

(Continued)

TABLE 2. (continued)

QST Parameters	CDRS (N = 23)		LSS (N = 25)		P*	Post Hoc	CDRS (N = 23)		P†	P‡	LSS (N = 25)		P†	P‡
	Controls (N = 74)	ALBP (N = 63)	Affected Root	Affected Root			Contralateral Root				Contralateral Root			
Pure VDT loss#	1 (1.4%)	1 (1.6%)	2 (8.7%)	1 (4.0%)	0.202	—	0 (0.0%)		0.500	0.999	2 (8.0%)		0.999	0.156
Any thermal loss and VDT loss	0 (0.0%)	3 (4.8%)	1 (4.3%)	5 (20.0%)	0.001	a/ab/ ab/b	1 (4.3%)		0.999	0.237	1 (4.0%)		0.125	0.253
Any thermal loss and/or VDT loss	9 (12.2%)	15 (23.8%)	11 (47.8%)	17 (68.0%)	< 0.001	a/ab/ bc/c	2 (8.7%)		0.004	0.999	13 (52.0%)		0.219	< 0.001
Any thermal loss and/or PHS and/or VDT loss	11 (14.9%)	24 (38.1%)	15 (65.2%)	19 (76.0%)	< 0.001	a/b/ bc/c	9 (39.1%)		0.180	0.018	14 (56.0%)		0.125	< 0.001
Any thermal gain**	3 (4.1%)	4 (6.3%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0.765	—	1 (4.3%)		0.999	0.999	0 (0.0%)		—	0.569

Data are presented as absolute and relative frequencies or mean ($\pm$ SD).

Loss function: z -scores < -1.96 , gain function: z -scores > 1.96 .

*The P -values are based on analysis of variance for continuous variables or Fisher exact test for categorical variables comparing values in 4 groups (controls, ALBP, affected root in CDRS, affected root in LSS).

a, b, c — letters indicating statistically significant differences between compared groups; same letters marking values of categories within given row denote mutually statistically not different groups (post hoc analysis with Bonferroni adjustment).

†The P -values are based on paired t test for continuous variables or McNemar test for categorical variables comparing values of affected and contralateral roots in CDRS and LSS groups separately.

‡The P -values are based on 2-sample t test for continuous variables or Fisher exact test for categorical variables comparing values in controls and CDRS (contralateral roots), and in controls and LSS (contralateral roots).

§Hypoesthesia to thermal stimuli and/or vibration (ie, loss of detection in CDT, WDT, TSL, VDT) and/or hyper or hypoalgesia to thermal stimuli (ie, either gain or loss of function in CPT, HPT) and/or gain in PHS were taken into account in the definition of abnormality.

||Any thermal loss: hypoesthesia to thermal stimuli (ie, loss of detection in CDT, WDT, TSL).

¶Pure thermal loss: hypoesthesia to thermal stimuli (ie, loss of detection in CDT, WDT, TSL) in combination with normal VDT.

#Pure VDT loss: loss of detection in VDT in combination with normal CDT, WDT, TSL.

**Any thermal gain: gain in CPT and/or HPT.

Statistically significant differences are expressed in bold ($P < 0.05$).

ALBP indicates axial low back pain; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; LSS, lumbar spinal stenosis; PHS, paradoxical heat sensation; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold.

with CDRS in the distribution of the affected root, and in 40% of participants with LSS in the distribution of the affected root. Isolated loss of large-fiber function ("pure VDT loss"—VDT abnormal in combination with unremarkable CDT, WDT, TSL) was very rare in participants with chronic LBP (1.6% to 8.7%) and did not differ significantly from controls.

The occurrence of both small-fiber and large-fiber loss (any thermal loss and VDT loss) was present in 4.8% of participants with ALBP, in 4.3% of individuals with CDRS in the distribution of the affected root, and in 20% of participants with LSS in the distribution of the affected root (Table 2).

The proportion of patients with at least one abnormality describing any thermal loss and/or VDT loss increased in the sequence ALBP (23.8%); CDRS affected side (47.8%); LSS contralateral side (52.0%); and LSS affected side (68.0%). However, this pattern was rare in participants with CDRS in the distribution of the contralateral root (8.7%). If abnormal PHS was included as a gain type of abnormality among the parameters describing sensory dysfunctions (as it has recently been shown to appear in combination with loss of small-fiber and large-fiber function),²⁵ the proportions of participants with sensory dysfunction increased in every subgroup of patients (ALBP: 38.1%, CDRS contralateral side: 39.1%, LSS contralateral side: 56.0%, CDRS affected side: 65.2%, LSS affected side: 76.0%).

The percentage of individuals with at least one QST abnormality increased in the sequence controls (27.0%); contralateral root in participants with CDRS (39.1%); participants with ALBP (44.4%); contralateral root in patients with LSS (60.0%); affected root in participants with CDRS (65.2%); affected root in patients with LSS (76.0%) (Table 2).

The adjustment of individual QST parameters with respect to pain duration decreased the differences between controls and subgroups of patients, producing increases in P -values (Supplemental Tables 2, 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CJP/A521>). Some partial relationships became statistically insignificant but, in conclusion, the adjustment of QST parameters with respect to pain duration did not change the main interpretation of the QST results.

Skin Biopsy

Table 3 summarizes the results of IENFD in affected and contralateral roots for the CDRS and LSS groups. The results are expressed as percentages of normal and abnormal findings in comparison with age-specific and sex-specific reference values, after Bursova et al²³ and Lauria et al.²⁴ Abnormal IENFD values appeared in a substantial proportion of the affected (and, surprisingly, also contralateral) nerve roots. The abnormalities were more pronounced in LSS than CDRS. However, there was

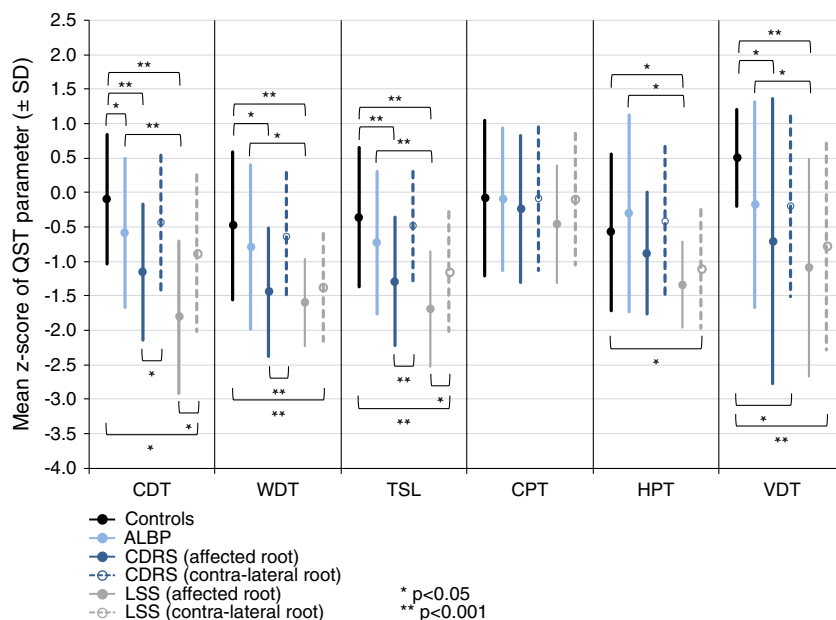


FIGURE 3. Mean z-scores ($\pm$ SD) of QST parameters in controls and patients with chronic ALBP, CDRS, and LSS. Statistical comparisons were based on analysis of variance models with subsequent application of *t* test for detailed comparison of 2 categories as 2 samples. ALBP indicates axial low back pain; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; LSS, lumbar spinal stenosis; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold.

no statistically significant difference in either the occurrence of abnormal IENFD findings between participants with CDRS and LSS or in the occurrence of abnormal IENFD findings in painful and contralateral dermatomes in participants with CDRS and LSS.

DISCUSSION

This study presents evidence of frequent neuropathic pain components in patients with CRS, based on pain

distribution and characteristics and sensory loss (using QST), and shows the limitations of certain tests and parameters in the confirmation of neuropathic component of pain (mainly PDQ). In some patients with CRS, loss of intraepidermal C-fibers was established as a possible result of dorsal root ganglion (DRG) lesion or postganglionic impairment of the sensory pathway. Sensory loss was also demonstrated in the distribution of contralateral, clinically asymptomatic roots. In patients with ALBP, infrequent QST abnormalities (mostly PHS) were found as signs of

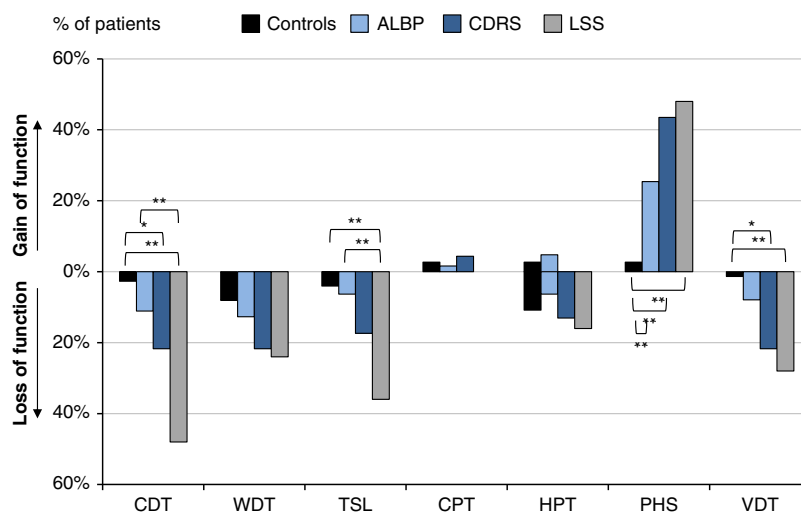


FIGURE 4. Loss and gain of functions (based on QST values outside the normal range according to DFNS reference data) in controls and patients with chronic ALBP, CDRS on affected side and LSS on affected side. Fisher exact test, post hoc comparison with Bonferroni adjustment: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$. ALBP indicates axial low back pain; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; LSS, lumbar spinal stenosis; PHS, paradoxical heat sensation; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold.

TABLE 3. Comparison of Abnormal Findings of IENFD in the Distribution of Affected and Contralateral Roots and in Patients With CDRS and LSS (After Bursova et al²³ and Lauria et al²⁴)

Contralateral Root					
	IENFD Normal	IENFD Abnormal	Total	<i>P</i> *	<i>P</i> §
CDRS, after Bursova					
Affected root					0.999
IENFD normal	11 (47.8%)	5 (21.7%)	16 (69.6%)	0.727	
IENFD abnormal	3 (13.0%)	4 (17.4%)	7 (30.4%)		
Total	14 (60.9%)	9 (39.1%)	23 (100.0%)		
LSS, after Bursova					
Affected root					
IENFD normal	11 (44.0%)	1 (4.0%)	12 (48.0%)	0.219	
IENFD abnormal	5 (20.0%)	8 (32.0%)	13 (52.0%)		
Total	16 (64.0%)	9 (36.0%)	25 (100.0%)		
<i>P</i> †			0.154		
CDRS, after Lauria					
Affected root					0.556
IENFD normal	11 (47.8%)	7 (30.4%)	18 (78.3%)	0.774	
IENFD abnormal	5 (21.7%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)		
Total	16 (69.6%)	7 (30.4%)	23 (100.0%)		
LSS, after Lauria					
Affected root					
IENFD normal	9 (36.0%)	4 (16.0%)	13 (52.0%)	0.754	
IENFD abnormal	6 (24.0%)	6 (24.0%)	12 (48.0%)		
Total	15 (60.0%)	10 (40.0%)	25 (100.0%)		
<i>P</i> ‡			0.075		

Data are presented as absolute and relative frequencies.

*The *P*-values, reflecting the comparison of normal/abnormal IENFD values between the affected and contralateral roots in particular diagnoses, based on McNemar test. CDRS and LSS are evaluated separately using 2 types of normal values (after Bursova et al²³ and Lauria et al²⁴).

†‡§The *P*-values, reflecting the comparison of normal/abnormal IENFD values between patients with CDRS and LSS in the distribution of affected† and contralateral‡ nerve roots using the normal values after Bursova†§ and Lauria‡§ based on Fisher exact test.

IENFD indicates intraepidermal nerve fiber density; CDRS, chronic discogenic radicular syndrome; LSS, lumbar spinal stenosis.

possible central sensory dysfunction, but without clear evidence of sensory loss as proof of neuropathic pain.

PDQ has frequently been used to identify neuropathic components in individuals with LBP,^{5,26} but cannot substitute for thorough clinical examination of patients.²⁷ PDQ with a cut-off of 19 points has been validated in a group of patients with well-defined neuropathic pain of various etiology,⁵ and has shown high sensitivity and specificity (85% and 80%, respectively). In a study by Förster et al,⁷ a neuropathic component of pain was detected by PDQ (≥ 19) in 12% of patients with ALBP but their cohort included patients with prior intervertebral disk surgery, compared with only one ALBP patient (1.6%) in the current study. A comparatively low proportion of our patients with CRS scored “positive” in PDQ (26.1% and 12.0%, respectively), while “unclear” scores (PDQ 13 to 18) were more frequent in these patients (30.4% and 44.0%, respectively), similar to

the results of Takahashi and colleagues’ study in patients with LSS.²⁸ Even the original Freynhagen and colleagues’ study, however, showed positive PDQ in only 37% of an unselected cohort of patients with chronic LBP.⁵ Recently, Epping and colleagues’ study²⁹ chose not to recommend the use of the PDQ in such patients, citing low diagnostic validity in radicular pain (their cut-off value was 11, sensitivity of PDQ was 70%, specificity 47% and accuracy 61%). Using the same cut-off PDQ score of ≥ 11 in our patients, the proportion of patients with positive PDQ increased noticeably and in similar manner to Epping and colleagues’ study: ALBP 14.3%, CDRS 65.2%, LSS 64.0%. Another study published by Hasvik et al³⁰ also does not support the use of PDQ as a screening tool to classify or grade neuropathic components of pain in patients with low back-related leg pain.

The demonstration of sensory loss in a neuro-anatomically plausible distribution is a very important step in the diagnostic process of neuropathic pain. Loss of function of thermal sensation modalities is a predominant type of QST abnormality in peripheral neuropathic pain syndromes.^{31,32} The same loss of small-fiber and large-fiber functions has frequently been reported in chronic back pain syndromes (especially radicular).^{9,25,33,34} Freynhagen et al⁹ described a loss of small-fiber and large-fiber sensory functions in terms of VDT, mechanical detection threshold, CDT and an increased number of PHS in the affected dermatomes in their radicular pain group, but also in patients with pseudoradicular pain, though less frequently. This study confirms that sensory loss constitutes a typical sensory pattern in radicular compressive syndromes, with degeneration of sensory fibers within the affected root as a possible pathophysiological mechanism.^{9,25} In the present study, sensory loss was slightly more pronounced in patients with LSS in comparison with CDRS, a factor that may be influenced by pronounced degeneration of nerve fibers in the LSS subgroup, with its longer duration of pain (nerve root compression). Significant sensory changes, however, were also found in contralateral root distributions, especially in patients with LSS, which tallies with previous studies.^{9,35} As well as pluriradicular compression in LSS, the effect of local inflammatory mediators may explain the functional impairment in contralateral nerve root distributions,^{36,37} while central pain processing and bilateral control of sensory function may also play an important role.³⁵

Only few published studies have focused on the extent of sensory abnormalities in chronic ALBP. Puta et al³³ found increased detection thresholds, especially for thermal stimuli, in patients with chronic LBP compared with healthy controls, both at the site of pain (lower back) and a site distinctly removed from the painful region (hand). These were interpreted as signs of generalized hyposensitivity due to a central dysfunction of sensation.³³ In the lower limbs of patients with ALBP, the current study found a lesser extent of sensory loss compared with patients with CRS. Higher frequency of PHS in patients with ALBP compared with controls accords with the idea of altered central integration of somatosensory stimuli due to chronic pain,³³ but clear evidence of neuropathic pain based on sensory loss in ALBP is lacking.

Thermal gain (thermal hyperalgesia) was not observed in our patients, which tallies with previous studies^{9,38} and holds contrary to cluster analysis describing cluster thermal hyperalgesia in ~40% of patients with radiculopathy.²⁵ This contrast arises out of methodological differences;

classification to the thermal hyperalgesia cluster in Baron and colleagues' study was not based on absolute abnormal values (which were rare) but on similarities of sensory profile.^{25,39}

The confirmation of a lesion or disease of the somatosensory nervous system explaining neuropathic pain may be difficult in patients with chronic LBP. Neuroimaging tests need to be interpreted with caution, since the prevalence of asymptomatic degenerative findings is high. The prevalence of lumbar disk herniation has been recorded at 81.4% in asymptomatic individuals.⁴⁰ The prevalence of asymptomatic central stenosis is also high; moderate or severe stenosis has been detected in 68% of the Japanese population over the age of 40 years.⁴¹ Skin biopsy findings in patients with radiculopathies have not yet been described in the literature, mainly because skin biopsy in patients with radiculopathy is expected to be normal, as radiculopathy is considered a prototype of preganglionic injury.⁴² In some patients, however, the nerve root compression may occur in a ganglionic or postganglionic segment,⁴³ which can lead to degeneration of peripheral nerve fibers and related loss of IENFD in skin biopsy samples. In this study, abnormal IENFD was found in up to 52.0% of patients with LSS on the affected root side. If the DRG is located in the intervertebral foramen (typical localization), the ganglionic or postganglionic impairment may arise out of intraforaminal or extraforaminal compression of the root.⁴³ It has been recorded that DRGs may be located within the spinal canal rather than in the intervertebral foramen,⁴⁴ and thus an intraspinal located lesion could affect the ganglionic or postganglionic part of the sensory pathway. We assume that the etiology of abnormal IENFD in the distribution of the contralateral root in patients with CDRS/LSS is similar to that for QST abnormalities in this distribution (pluri-radicular compression in LSS and the effect of local inflammatory mediators in patients with CDRS/LSS). The strict inclusion criteria in the current study markedly reduced the possibility that reduction of IENFD in patients with CRS results from small-fiber polyneuropathy. The results presented herein suggest that lesions (compression or inflammation) of the nerve roots in CRS may involve ganglionic or postganglionic parts of nerve roots more frequently than previously assumed. These findings should also be taken into account in interpretation of IENFD findings in skin biopsies performed in other diagnostic units (eg, small-fiber neuropathy), as well as in healthy volunteers.

The present study has certain limitations. As might be expected from the different age prevalence of the clinical units studied, the subgroups of patients and pain-free controls differed in proportions of age and sex. LSS tends to be a disorder of older adults, so the subgroup of patients with LSS is characterized by the highest age and, vice versa, discogenic radicular syndrome is typical of lower age-groups. As QST parameters and IENFD are dependent of age and sex, we adjusted them for these variables. Adjustment of the PDQ score with respect to age at investigation and pain duration, and adjustment of individual parameters of QST with respect to pain duration were also performed in order to eliminate the influence of these variables; they did not change the main interpretation of the study results. Another limitation is the small sample of patients with CDRS and LSS. The controls were colleagues and relatives of the investigators, which may have led to bias because the study used questionnaires and QST as subjective and psychophysical methods. Further, the presence and intensity of

neuropathic pain may be influenced by analgesic intake, especially that of specific neuropathic pain treatment, which was more frequently present in patients with CRS. Any adjustment for medication proved impossible in consideration of the comparatively small samples within patient subgroups, disproportionate assessment of analgesic intake between subgroups of patients and controls, heterogeneity of the analgesic medication in use, and the discrete character of this parameter.

This study also employed the QST protocol in a reduced version that concentrated on the assessment of sensory loss (hypoesthesia). The absence of a comprehensive QST protocol obviated assessment of several gain parameters and also one loss parameter (mechanical detection threshold), which could have led to false-negative results with a lower frequency of mechanical hypoesthesia and large-fiber sensory loss. However, demonstration of sensory loss is crucial for assessment of the neuropathic component of pain and positive sensory signs alone carry less weight with reference to neuropathic pain probability and may be associated with peripheral or central sensitization.^{12,45,46} As no normative QST data for the back region were available at the beginning of the study, we assessed QST in patients with ALBP in the leg in order to be able to compare QST data with those obtained in other subgroups of patients.

Further investigations are needed to establish a gold standard for assessment of neuropathic pain in chronic LBP syndromes. A critical reassessment of the diagnostic validity of PDQ in patients with chronic LBP may be appropriate. Assessment of skin biopsy with evaluation of IENFD in a large sample of patients with chronic LBP syndromes may prove both interesting and useful.

CONCLUSIONS

A neuropathic component of pain is frequently present in patients with CRS, which appears to be confirmed by sensory loss documented by QST. Using a cut-off value of 19, PDQ identified a neuropathic component in comparatively small proportion of patients with CRS. CRS may be associated with a reduction in IENFD.

REFERENCES

1. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13:185–190.
2. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, et al. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain*. 2013;17:5–15.
3. Baron R, Binder A, Attal N, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016;20:861–873.
4. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14–27.
5. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22: 1911–1920.
6. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin*. 2006;22:529–537.
7. Förster M, Mahn F, Gockel U, et al. Axial low back pain: one painful area—many perceptions and mechanisms. *PLoS One*. 2013;8:e68273.
8. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft

- tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med.* 2014;15:4–15.
9. Freynhagen R, Rolke R, Baron R, et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain—a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain.* 2008;135:65–74.
 10. Attal N, Perrot S, Fermanian J, et al. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain.* 2011;12:1080–1087.
 11. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70:1630–1635.
 12. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016;157:1599–1606.
 13. Cohen SP, Argoff CE, Carragee EJ. Management of low back pain. *BMJ.* 2008;337:a2718.
 14. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol.* 2010;17:903–912.
 15. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve Suppl.* 1999;8:S3–S300.
 16. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
 17. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006;123:231–243.
 18. Magerl W, Krumova EK, Baron R, et al. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain.* 2010;151:598–605.
 19. Srotova I, Vlckova E, Strakova J, et al. Validation of Czech version of DFNS protocol for quantitative sensory testing. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78:442–452.
 20. Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain.* 2010;150:439–450.
 21. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, et al. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve.* 2008;37:50–60.
 22. Skorna M, Kopacik R, Vlckova E, et al. Small-nerve-fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies. *Muscle Nerve.* 2015;52:28–33.
 23. Bursova S, Vlckova E, Hnojickova M, et al. Intraepidermal nerve fiber density assessment in skin biopsy—normative values. *Cesk Slov Neurol N.* 2012;75:455–459.
 24. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:202–207.
 25. Baron R, Maier C, Attal N, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain.* 2017;158:261–272.
 26. Gudala K, Ghai B, Bansal D. Usefulness of four commonly used neuropathic pain screening questionnaires in patients with chronic low back pain: a cross-sectional study. *Korean J Pain.* 2017;30:51–58.
 27. Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, et al. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:957–966.
 28. Takahashi N, Shirado O, Kobayashi K, et al. Classifying patients with lumbar spinal stenosis using painDETECT: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2016;17:90.
 29. Epping R, Verhagen AP, Hoebink EA, et al. The diagnostic accuracy and test-retest reliability of the Dutch PainDETECT and the DN4 screening tools for neuropathic pain in patients with suspected cervical or lumbar radiculopathy. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;30:72–79.
 30. Hasvik E, Haugen AJ, Gjerstad J, et al. Assessing neuropathic pain in patients with low back-related leg pain: comparing the painDETECT Questionnaire with the 2016 NeuPSIG grading system. *Eur J Pain.* 2018;22:1160–1169.
 31. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain.* 2016;157:1132–1145.
 32. Raputova J, Srotova I, Vlckova E, et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross sectional observational study. *Pain.* 2017;158:2340–2353.
 33. Puta C, Schulz B, Schoeler S, et al. Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients. *PLoS One.* 2013;8:e58885.
 34. Tschugg A, Löscher WN, Lener S, et al. The value of quantitative sensory testing in spine research. *Neurosurg Rev.* 2017;40:411–418.
 35. Konopka KH, Harbers M, Houghton A, et al. Bilateral sensory abnormalities in patients with unilateral neuropathic pain; a quantitative sensory testing (QST) study. *PLoS One.* 2012;7:e37524.
 36. Peng B, Wu W, Hou S, et al. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:62–67.
 37. Miyamoto H, Doita M, Nishida K, et al. Effects of cyclic mechanical stress on the production of inflammatory agents by nucleus pulposus and annulus fibrosus derived cells in vitro. *Spine.* 2006;31:4–9.
 38. Mahn F, Hüllemann P, Gockel U, et al. Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PLoS One.* 2011;6:e18018.
 39. Vollert J, Maier C, Attal N, et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain.* 2017;158:1446–1455.
 40. Kim SJ, Lee TH, Lim SM. Prevalence of disc degeneration in asymptomatic Korean subjects. Part 1: lumbar spine. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;53:31–38.
 41. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, et al. Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:783–788.
 42. Lauria G, Devigili G. Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:546–557.
 43. Ando M, Tamaki T, Kawakami M, et al. Electrophysiological diagnosis using sensory nerve action potential for the intraforaminal and extraforaminal L5 nerve root entrapment. *Eur Spine J.* 2013;22:833–839.
 44. Hamanishi C, Tanaka S. Dorsal root ganglia in the lumbosacral region observed from the axial views of MRI. *Spine.* 1993;18:1753–1756.
 45. Hübscher M, Moloney N, Leaver A, et al. Relationship between quantitative sensory testing and pain or disability in people with spinal pain—a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154:1497–1504.
 46. Schäfer AG, Hall TM, Rolke R, et al. Low back related leg pain: an investigation of construct validity of a new classification system. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;27:409–418.

Vagaska E, Litavcova A, Srotova I, Vlckova E, Kerkovsky M, Jarkovsky J, Bednarik J, Adamova B. Do lumbar magnetic resonance imaging changes predict neuropathic pain in patients with chronic non-specific low back pain? Medicine (Baltimore). 2019;98(17):e15377. doi:10.1097/MD.00000000000015377

V rámci této průřezové observační studie bylo hodnoceno, zda morfologické změny na MR bederní páteře predikují neuropatickou složku bolesti u pacientů s chronickou nespecifickou bolestí zad. Analyzováno bylo široké spektrum degenerativních změn páteře a jejich vztah z bolesti (meziobratlové disky, Modicovy změny, facetová artróza, stenózy foramin i páteřního kanálu). Neuropatická složka byla hodnocena pomocí dotazníku DN4 (Douleur Neuropathique 4).

Výsledky ukazují, že degenerativní změny páteře jsou u pacientů s chronickou nespecifickou bolestí zad časté a navzájem korelují, ale nesouvisí s intenzitou bolesti. Žádný z MR parametrů nebyl nezávislým prediktorem neuropatické bolesti. Tu naopak predikovalo ženské pohlaví a vyšší intenzita bolesti.

Nález je v souladu s literaturou, která ukazuje relativně slabou vazbu mezi MR nálezem a klinickými projevy bolesti.

Klinicky studie zdůrazňuje, že MR nález má omezenou výpovědní hodnotu pro stanovení typu bolesti a že identifikace neuropatické složky musí vycházet především z klinického hodnocení a validovaných nástrojů (např. DN4), nikoli z morfologického nálezu.

Do lumbar magnetic resonance imaging changes predict neuropathic pain in patients with chronic non-specific low back pain?

Eva Vagaska, MD^{a,b}, Alexandra Litavcova, MD^c, Iva Srotova, MD^{a,b,d}, Eva Vlckova, PhD^{a,b,d}, Milos Kerkovsky, PhD^c, Jiri Jarkovsky, PhD^e, Josef Bednarik, PhD^{a,b,d}, Blanka Adamova, PhD^{a,b,d,*}

Abstract

The aim of this observational, cross-sectional study was to analyse lumbar magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with non-specific chronic low back pain (CLBP), and to evaluate any correlation with pain intensity and their capacity to predict neuropathic pain (NP) in these patients.

Fifty-two patients with non-specific CLBP, between 21 and 62 years of age, 50% men, were investigated. Lumbar MRI was employed to assess disc degeneration, endplate changes, Modic changes, disc displacement, facet degeneration, foraminal stenosis and central lumbar spinal stenosis. The characteristics of pain were evaluated and patients were divided into 2 subgroups: with NP (24 patients) and without NP (28 patients), based on the results of a DN4-interview. Correlations between particular MRI changes and their relations to the intensity of pain were evaluated. Logistic regression was used to disclose predictors of NP.

Lumbar spine degenerative features were frequent in patients with non-specific CLBP, with L4/5 the most affected level. A significant correlation emerged between the severity of degenerative changes in particular lumbar spine structures (correlation coefficient ranging between 0.325 and 0.573), while no correlation was found between severity of degenerative changes and pain. Multivariate logistic regression revealed only 2 independent predictors of NP – female sex (odds ratio [OR]=11.9) and a mean pain intensity of ≥ 4.5 in the previous 4 weeks (OR=13.1).

Degenerative changes in the lumbar spine are frequent MRI findings, but do not correlate with the intensity of pain and do not predict NP. However, female sex and pain intensity do predict NP.

Abbreviations: BMI = body mass index, CLBP = chronic low back pain, CT = computed tomography, DD score = disc degeneration score, DD sum score = disc degeneration summary score, DN4 = Douleur Neuropathique en 4 Questions, EP score = endplate score, EP sum score = endplate summary score, FD score = facet degeneration score, FD sum score = facet degeneration summary score, FS score = foraminal stenosis score, FS sum score = foraminal stenosis summary score, LBP = low back pain, MC = Modic changes, MRI = magnetic resonance imaging, NCS/EMG = nerve conduction studies/needle electromyography, NP = neuropathic pain, NPSI_{CZ} = Neuropathic Pain Symptom Inventory–Czech version, NPT = neuropathic pain treatment, NRS = numerical rating scale, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, OR = odds ratio, SD = standard deviation, TEP score = total endplate score, TFD score = total facet degeneration score, TFS score = total foraminal stenosis score.

Keywords: DN4, low back pain, magnetic resonance imaging, neuropathic pain

Editor: Massimo Tusconi.

This study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic - conceptual development of research organization (FNBr, 65269705), Specific University Research Grant MUNI/A/1072/2017 provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic and by funds from the Faculty of Medicine Masaryk University to the junior researcher (M. Kerkovsky).

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Supplemental Digital Content is available for this article.

^a Department of Neurology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, ^b Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5, ^c Department of Radiology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, ^d CEITEC - Central European Institute of Technology, Masaryk University, Kamenice 753/5, ^e Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5, Brno, Czech Republic.

* Correspondence: Blanka Adamova, Department of Neurology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 62500 Brno, Czech Republic (e-mail: adamova.blanka@fnbrno.cz).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

Medicine (2019) 98:17(e15377)

Received: 20 December 2018 / Received in final form: 21 March 2019 /

Accepted: 29 March 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015377>

1. Introduction

Non-specific low back pain (LBP) is defined as a pain not attributable to a recognisable, known specific pathology (e.g., tumour, osteoporosis, infection, fracture, structural deformity, radicular syndrome, or cauda equina syndrome).^[1] LBP is considered chronic when it persists for ≥ 12 weeks. The prevalence of chronic LBP (CLBP) is about 23%, functional disability due to chronic LBP has increased in recent decades.^[1] It appears that LBP may come to rank among the greatest concerns for public health systems.^[1,2] The pain may originate from a range of structures in the spine. Available systematic reviews and studies have demonstrated that a number of lesions identified by MRI, such as disc protrusion, nerve root displacement/compression, disc degeneration, disc high-intensity zone, Modic changes (MC, particularly type I), facet joint osteoarthritis, and spinal stenosis are all associated with LBP.^[3–9] Nonetheless, a systematic review with meta-analysis concluded that, at individual level, none of these lesions provides a strong indication that LBP is attributable to underlying pathology since such MRI abnormalities are also very common when symptoms are absent.^[3] Clear understanding of any associations between degenerative changes in particular lumbar spine structures is still lacking. Recent studies have shown that degenerative processes in

the disc, the adjacent endplate and the bone marrow are inter-correlated^[9–12] and it has been established that MCs and disc degeneration are significant parameters that affect lumbar facet osteoarthritis.^[13]

CLBP is considered a mixed pain syndrome, consisting of both nociceptive and neuropathic components.^[14] Neuropathic back pain is a term describing pain arising from injury or disease directly affecting the nerve roots that innervate the spine and lower limbs, and from pathological invasive innervation of the damaged lumbar discs.^[15] Neuropathic pain (NP) is not restricted to typical radiculopathy. Attal et al have further identified NP in patients with CLBP restricted to the lumbar area.^[16] NP must be correctly diagnosed for optimal treatment.^[17] Although a recent study has revealed an association between disc space narrowing and NP in LBP^[18], the risk factors for NP in these patients have yet to be made clear.

The aim of this study was to analyse MRI findings from the lumbar spine in patients with non-specific CLBP, to assess any inter-correlation between severity of morphological changes in particular lumbar spine structures (disc, facet joint, intervertebral foramen) and their relation to pain intensity, and to evaluate risk factors for the neuropathic component of the pain.

2. Materials and methods

2.1. Study design

The study was cross-sectional and observational; no existing pain management was delayed or altered by participation in it. It was reviewed and approved by the local medical research Ethics Committee of the University Hospital Brno and all participants gave written informed consent. Most of the patients were referred by collaborating out-patient neurologists over a period of 2 years. Patients were eligible for inclusion if they presented with non-specific CLBP (pain restricted to the lumbar area or pain radiating above the knee lasting for at least 12 weeks). Exclusion criteria were: age < 18 years, presence of lumbosacral radicular pain or neurogenic claudication in the medical history, clinical neurological examination and/or NCS/EMG (nerve conduction studies/needle electromyography) showing signs of lumbosacral radiculopathy or polyneuropathy, previous surgery of the lumbar spine, vertebral fracture, developmental deformities of the spine, spine infection or tumour, mental disorders or impairment of cognitive function, presence of risk factors in the medical history and/or laboratory abnormalities indicating a disease, condition or treatment that might be a potential cause of polyneuropathy, severe comorbid conditions (e.g., malignancy), diffuse widespread pain (e.g., fibromyalgia), and other chronic pain.

2.2. Pain assessment

Baseline demographic characteristics were recorded and body mass index was calculated. All patients underwent a comprehensive clinical neurological examination, including extensive evaluation of the lower limbs to exclude radiculopathy or polyneuropathy.

Assessment of pain included its descriptors, distribution, duration, intensity, time-course, pain-relieving position, and current intake of analgesics or any other drugs known to moderate pain. The intensity of pain was quantified by means of an 11-step numerical rating scale (NRS: 0–10). Current pain intensity at rest and in movement, together with mean and maximum pain intensity in the previous 4 weeks, were noted. The

presence of NP was assessed by means of the DN4-interview (Douleur Neuropathique en 4 Questions), which has been suggested as a suitable questionnaire for screening for NP in mixed pain conditions, including LBP patients.^[19–22] The score of DN4-interview ≥ 3 means that neuropathic pain is likely (the maximum score is 7).^[19] For a detailed description of the intensity of particular NP symptoms, a validated Czech version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz) was employed.^[23,24] Nerve conduction studies/needle electromyography of the lower limbs was performed to exclude incidental polyneuropathy or radiculopathy. Basic blood tests were screened to exclude potential causes of polyneuropathy (vitamin B12 and folate levels, thyroid hormones, serum protein electrophoresis, blood count, serum creatinine, bilirubin and transaminases, blood glucose and glycated haemoglobin (HbA1C), and serum lipid spectrum).

2.3. MRI of the lumbar spine

All MRI scans were obtained on a 1.5T scanner (Philips Achieva, Netherlands, or Siemens Magnetom Essenza, Munich, Germany) at a slice thickness 3 mm for all imaging sequences in both scanners. Grading was performed on sagittal T1-weighted, sagittal T2-weighted turbo spin echo (TSE) sequences and axial T2-weighted TSE sequences. Each participant was supine during the examination for approximately 30 minutes. All MRI images were assessed by a trained radiologist blinded to the patients' clinical data.

A range of grading systems was used to assess degenerative features of the lumbar spine and evaluate degeneration of intervertebral discs, adjacent endplates, vertebral bodies, facet joints and foramina. Five lumbar spinal levels (from L1/2 to L5/S1) were investigated in all patients.

Lumbar disc degeneration (DD) was classified on T2-weighted MRI according to the 5-grade Pfirrmann classification, in which grade 1 corresponds to no disc degeneration and 5 represents the most severe disc degeneration.^[25] Disc degeneration summary score L1-S1 (DD sum score) was calculated by summation of individual Pfirrmann scores at each lumbar level.

Vertebral endplate (EP) changes were evaluated on T1-weighted images and classified (as EP score) into 6 types in terms of the severity of the damage, with type 1 corresponding to a normal EP and type 6 representing extensive EP damage, taking into consideration EP breaks, defects or sclerosis, alteration in shape, presence of Schmorl nodes and associated MCs.^[11] A total endplate score (TEP score) was derived for each disc by adding up the EP scores of rostral and caudal endplates. Endplate summary score L1-S1 (EP sum score) was calculated by summation of individual TEP scores at each level.

Disc displacement was coded at each lumbar disc level as absent, bulging, protrusion or extrusion/sequestration, following widely-accepted lumbar disc nomenclature recommendations.^[26]

MCs were evaluated as previously defined in the literature.^[27] In this study, MCs were coded as absent or present at each lumbar disc level.

Facet degeneration score (FD score) was graded for both sides from L1/2 to L5/S1 spinal levels after the classification by Weishaupt et al.^[28] This grading system classifies facet degeneration progressively from 0 to 3 according to the degree of facet joint space narrowing and the presence of hypertrophy of the articular process, osteophytes, subarticular bone erosions and/or subchondral cysts. Total facet degeneration score (TFD score) was

calculated by summing the FD scores of both left and right sides at each lumbar spinal level. Facet degeneration summary score L1-S1 (FD sum score) was calculated by summation of individual TFD scores at each lumbar level (L1/2-L5/S1).

Foraminal stenosis was rated separately on each side (left, right), following Lurie et al.^[29] This classification is based on compromise of the foraminal zone (0 – no stenosis, 1 – mild stenosis, that is, compromise of $<1/3$ of its normal size, 2 – moderate stenosis, that is, compromise of $1/3$ – $2/3$ of its normal size, 3 – severe stenosis, that is, compromise of $>2/3$ of its normal size). A total foraminal stenosis score (TFS score) at each level was established by summing up right and left foraminal stenosis scores (FS score). Foraminal stenosis summary score L1-S1 (FS sum score) was calculated by summation of TFS scores at each lumbar level (L1/2-L5/S1).

Degenerative summary score was calculated for all patients by addition of DD sum score, FD sum score and FS sum score; it thus characterises disc degeneration, facet degeneration and foraminal stenosis for the whole lumbar spine.

The presence and severity of central lumbar spinal stenosis was assessed by Schizas qualitative morphological classification.^[30] This scale evaluates the morphology of the dural sac on MRI and the grading is based on the cerebrospinal fluid/rootlet ratio as seen on axial T2-weighted images at the level of the intervertebral disc. Grade A refers to absence of, or mild, stenosis, grade B moderate stenosis, grade C severe stenosis, and grade D extreme stenosis. For the purposes of this study, LSS was graded as absent (grade A) or present (B, C or D).

To assess intra-observer reliability, a random subsample of 5 MRIs was selected and re-read by the same radiologist at least 2 weeks after the initial reading. Later, the same sample of 5 selected

MRI scans was independently assessed by another experienced, data-blinded radiologist for inter-observer reliability.

2.4. Statistical analyses

Standard descriptive statistics were applied in the analysis. Continuous variables were described by mean and standard deviation (SD), categorical variables were characterised by absolute and relative frequencies. The statistical significance of the score differences among lumbar levels was analysed by means of the Friedman test, with post-hoc analysis of it by Wilcoxon signed-rank test. Correlations among scores and between particular scores and pain intensities were computed by Spearman correlation coefficient. The statistical significance of differences between the groups of patients with neuropathic and non-neuropathic pain was established by the Mann-Whitney test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables. To determine the statistical significance of predictors for NP with their odds ratios, univariate and multivariate logistic regression were computed. Intra-observer and inter-observer reliabilities were evaluated using mean and SD, Wilcoxon signed-rank test, Spearman correlation coefficient and Bland-Altman plots. The analysis was processed by an SPSS 25.0 (IBM Corporation, 2017).

3. Results

3.1. Patient characteristics

Fifty-two patients with non-specific CLBP were included in the study. Figure 1 summarises subject recruitment. The basic characteristics of these patients are presented in Table 1: mean

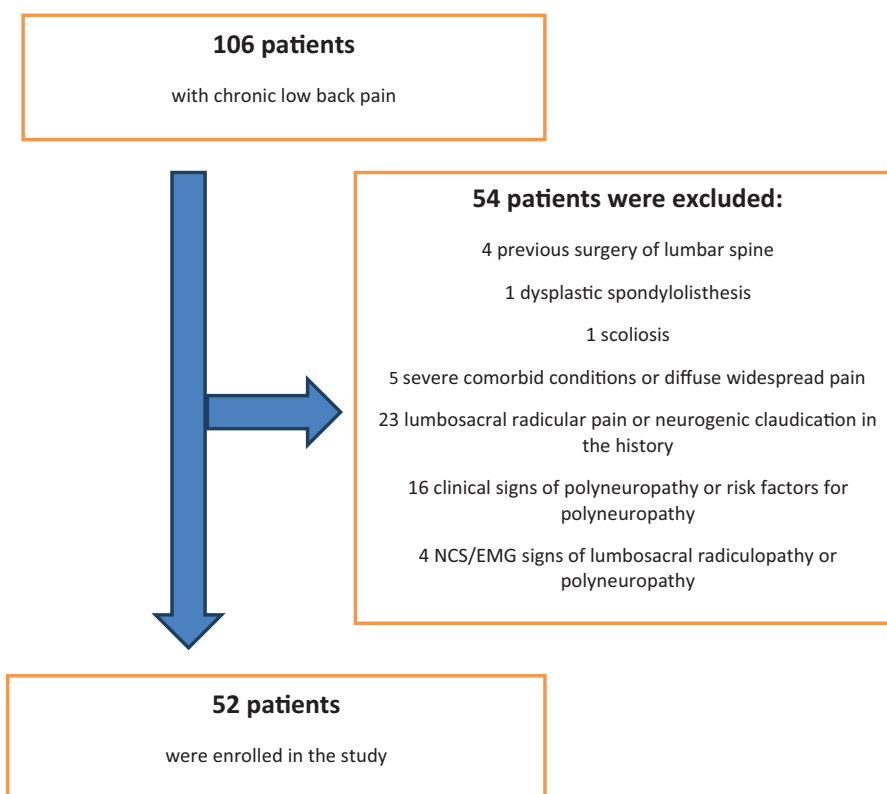


Figure 1. Study flowchart, including subject recruitment.

Table 1**Characteristics of patients with chronic non-specific low back pain.**

Parameter	Patients (N=52)
Demographic	
Sex	
Male	26 (50.0%)
Female	26 (50.0%)
Age	40.8 (± 9.9)
BMI	26.1 (± 3.3)
Pain	
Pain duration (months)	66.1 (± 80.2)
Current pain at rest (0–10 scale)	2.4 (± 1.8)
Current pain at movement (0–10 scale)	5.4 (± 2.6)
Maximum pain in the previous 4 weeks (0–10 scale)	7.2 (± 2.1)
Mean pain in the previous 4 weeks (0–10 scale)	4.6 (± 1.8)
DN4-interview (0–7)	2.7 (± 1.5)
NPSI _{CZ} score (0–100)	19.5 (± 13.8)
Analgesic medication	
Yes	17 (32.7%)
Analgesic medication (if yes)	
Monotherapy	17 (100.0%)
Polytherapy	0 (0.0%)
Type of medication (multiple choice)	
NSAIDs	14 (82.4%)
Paracetamol	2 (11.8%)
Opioids	1 (5.9%)
NPT	0 (0.0%)

Data are presented as absolute and relative frequencies or mean (± SD).

BMI=body mass index, DN4=Douleur Neuropathique en 4 Questions, NPSI_{CZ}=Neuropathic Pain Symptom Inventory–Czech version, NPT=neuropathic pain treatment, NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs.

age was 40.8 (SD 9.9) years and the proportions of male and female were the same (50.0%).

3.2. Pain characteristics

The mean duration of chronic pain was 66.1 (range 3–360) months and the mean pain intensity in the previous 4 weeks was 4.6 (SD 1.8) (NRS: 0–10) (Table 1). Only 32.7% of patients were taking analgesic medication. The most frequent type of pain treatment consisted of monotherapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used by 82.4% of patients with analgesic medication. None of the patients was using specific neuropathic pain treatment. The mean score at the DN4-interview was 2.7 (SD 1.5).

3.3. MRI characteristics

The MRI findings appear in Tables 2 and 3 and Figure 2. MCs were found in 17 patients (32.7%), predominantly at levels L4/5 and L5/S1. Findings of disc displacement were made most frequently at L4/5 level and L5/S1 levels, less frequently at L3/4 level and rarely at L1/2 or L2/3 levels. There were statistically significant differences in values of DD score, TFD and TFS score at particular levels of the lumbar spine (Tables 2 and 3). The L1/2 and L2/3 levels were least affected by degenerative changes and did not differ significantly in scores. In general, the most pronounced degenerative changes were at L4/5 and L5/S1 (slightly more at L4/5 for foraminal stenosis). The values of TEP score increased from proximal to more distal lumbar segments but the differences between particular levels did not reach statistical significance. The most pronounced changes of

Table 2**MRI characteristics of patients.**

MRI parameter	Patients* (N=52)	P value (Friedman Test)
DD score		
L1/2	2.3 (± 0.6)	<.001
L2/3	2.4 (± 0.7)	
L3/4	2.6 (± 0.8)	
L4/5	3.3 (± 1.0)	
L5/S1	3.0 (± 1.0)	
DD sum score L1-S1	13.6 (± 2.9)	–
TEP score		
L1/2	2.9 (± 1.9)	.504
L2/3	3.1 (± 1.9)	
L3/4	2.9 (± 1.6)	
L4/5	3.9 (± 3.3)	
L5/S1	4.3 (± 3.6)	
EP sum score L1-S1	17.1 (± 8.0)	–
Modic changes		
No	35 (67.3%)	–
Yes	17 (32.7%)	–
Disc displacement		
No	7 (13.5%)	–
Yes	45 (86.5%)	–
Bulging	32 (61.5%)	–
Protrusion	21 (40.4%)	–
Extrusion/sequestration	8 (15.4%)	–
TFD score		
L1/2	1.6 (± 1.3)	<.001
L2/3	1.9 (± 1.3)	
L3/4	3.4 (± 1.5)	
L4/5	4.5 (± 1.4)	
L5/S1	4.2 (± 1.4)	
FD sum score L1-S1	15.5 (± 5.9)	–
TFS score		
L1/2	0 (± 0)	<.001
L2/3	0.1 (± 0.4)	
L3/4	0.7 (± 1.2)	
L4/5	2.2 (± 1.9)	
L5/S1	1.1 (± 1.7)	
FS sum score L1-S1	4.1 (± 4.0)	–
Degenerative summary score L1-S1	33.2 (± 10.5)	–
Central lumbar spinal stenosis (at least moderate)		
No	46 (88.5%)	–
Yes	6 (11.5%)	–

DD score=disc degeneration score, DD sum score=disc degeneration summary score, EP sum score=endplate summary score, FD sum score=facet degeneration summary score, FS sum score=foraminal stenosis summary score, TEP score=total endplate score, TFD score=total facet degeneration score, TFS score=total foraminal stenosis score.

* N (%) or mean (±SD).

the endplates (EP score 6) were disclosed at L4/5 and L5/S1 only (Fig. 2).

A significant positive correlation (low to moderate) emerged between some scores characterizing the severity of degenerative changes in lumbar spinal structures (correlation coefficient ranging between 0.33 and 0.57). The highest correlations occurred between the severity of disc degeneration and facet degeneration ($P < .001$) and between the severity of facet degeneration and foraminal stenosis ($P < .001$) (Table 4).

The results for intra-observer and inter-observer reliabilities (DD score, EP score, FD score and FS score) appear in Supplemental Digital Contents 1–10, <http://links.lww.com/MD/C939> (Supplemental Tables 1, 2 and Supplemental Figures 1–8, <http://links.lww.com/MD/C939>). In summary, the

Table 3**Post hoc tests of Friedman test from Table 2.**

	DD score*	TFD score*	TFS score*
L1/2 vs L2/3	1.000	0.097	0.633
L1/2 vs L3/4	0.180	<0.001	0.008
L1/2 vs L4/5	<0.001	<0.001	<0.001
L1/2 vs L5/S1	0.001	<0.001	<0.001
L2/3 vs L3/4	0.550	<0.001	0.015
L2/3 vs L4/5	<0.001	<0.001	<0.001
L2/3 vs L5/S1	0.005	<0.001	0.002
L3/4 vs L4/5	<0.001	<0.001	<0.001
L3/4 vs L5/S1	0.183	0.006	0.718
L4/5 vs L5/S1	1.000	0.362	0.006

DD score=disc degeneration score, TFD score=total facet degeneration score, TFS score=total foraminal stenosis score.

* Wilcoxon signed-rank test.

intra-individual and inter-individual agreement in particular scores was high (correlation coefficients for intra-observer reliability ranged between 0.79 and 0.96, for inter-observer reliability between 0.67 and 0.77, and the differences between the 2 checking measurements were low and clinically insignificant).

3.4. Correlation between severity of degenerative changes and pain

No correlation between the pain intensity (mean pain in the previous 4 weeks) and severity of degenerative changes (Table 5) was found.

3.5. Predictors of neuropathic pain

The patients were divided into 2 subgroups based on the results of the DN4-interview (the score of DN4-interview ≥ 3 means

Table 4**Correlation between particular MRI scores in all lumbar spine levels.**

	Correlation coefficient*	P value
DD score and TEP score	0.325	.019
DD score and TFD score	0.573	<.001
DD score and TFS score	0.459	.001
TFD score and TFS score	0.474	<.001

DD score=disc degeneration score, TEP score=total end plate score, TFD score=total facet degeneration score, TFS score=total foraminal stenosis score.

* Spearman coefficient.

neuropathic pain). The subgroup with NP included 24 patients (46.2%) and the subgroup with non-NP 28 patients (53.8%). Differences between demographics, pain and radiological (MRI) parameters were evaluated (Table 6). No statistically significant difference in any of the potential MRI predictors emerged. Not surprisingly, the 2 subgroups of patients differed in statistically significant fashion in their results for DN4-interview and NPSI_{cz}, the questionnaires that evaluate NP. Patients with NP showed significantly higher intensity of mean pain in the previous 4 weeks on NRS (5.7 vs 3.6, $P < .001$) and a higher proportion of females (79.2% vs 25.0%, $P < .001$). The odds ratios (OR) for these potential predictors of NP were also calculated (Table 7). Univariate analysis led to statistically significant OR for female sex (OR=11.4) and intensity of mean pain the previous 4 weeks (OR=2.3). ROC (receiver operating characteristic) analysis of intensity of mean pain in the previous 4 weeks disclosed this parameter as an effective discriminating factor between the 2 subgroups of patients, at a sensitivity of 87.5% and specificity 64.3%, using an optimal cut-off point of 4.5 (Fig. 3). Multivariate logistic regression confirmed female sex (OR=11.9) and

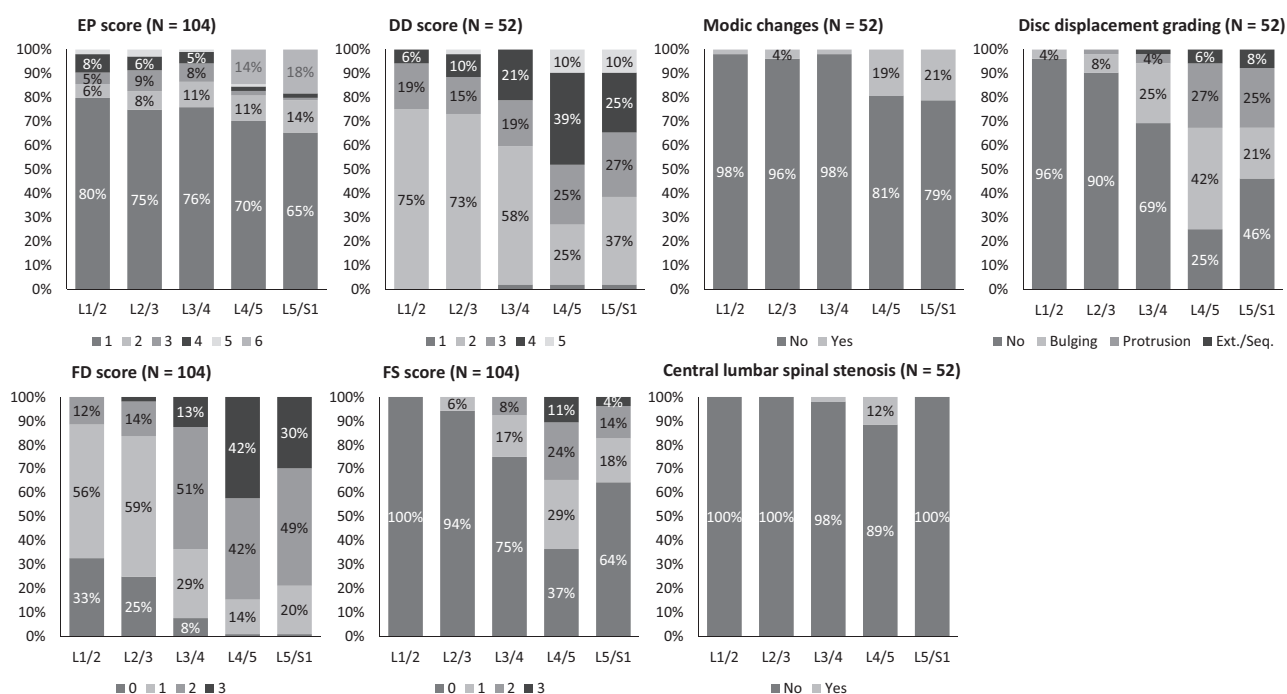


Figure 2. Occurrence and severity of degenerative changes at each level. DD score=disc degeneration score, EP score=endplate score, Ext./seq.=extrusion/sequestration, FD score=facet degeneration score, FS score=foraminal stenosis score.

Table 5**Correlation between pain intensity and severity of degenerative changes.**

	Correlation coefficient*	P value
DD sum score L1-S1	0.057	.689
FD sum score L1-S1	0.009	.952
FS sum score L1-S1	0.061	.669
Degenerative summary score L1-S1	0.077	.589

DD sum score=disc degeneration summary score, FD sum score=facet degeneration summary score, FS sum score=foraminal stenosis summary score.

*Spearman coefficient.

intensity of mean pain in the previous 4 weeks 4.5 (NRS, 0–10) or more (OR=13.1) as independent predictors of NP in patients with non-specific LBP.

4. Discussion

This study focused on the analysis of the MRI findings in patients with non-specific CLBP and assessment of their relations to pain intensity and the presence of a neuropathic component of pain. The findings suggest that degenerative changes in the lumbar spine are frequent and that the L4/5 segment is the most affected level. The severity of degenerative changes in particular structures of the vertebral segments inter-correlates and thus seems to constitute a complex degenerative impairment of vertebral

segments rather than degeneration confined to particular structures. The extent of degenerative changes is not directly related to the intensity of pain in general and is not a predictor of its neuropathic component. The only independent predictors of NP in patients with non-specific CLBP are female sex and pain intensity.

The study indicated a general trend to more frequent and more pronounced degenerative changes in the lower lumbar spinal segments (especially at L4/L5 and L5/S1 levels) with a slight predominance of degeneration at the L4/5 level compared with L5/S1. This is in agreement with other studies, in which the most commonly affected levels have been determined at the L4/5 and L5/S1 segments.^[6,11] Comparison of MRI abnormality prevalence between studies is difficult, since the results are affected by particular definitions of changes and the age structures of study groups (the severity of degenerative changes increases with advancing age). In the present study, the prevalence of MC was 32.7%, largely located at the 2 lowest lumbar levels. The prevalence of MC varies widely between reported studies. Jensen et al established a median prevalence of Modic changes of 43% in patients with non-specific LBP and/or sciatica, based on a systematic review^[31], which is relatively close to the findings herein. Disc protrusion and/or extrusion/sequestration were found in 46.2% of patients in this study, while the prevalence of these findings reported elsewhere ranged from 15% to 96% of patients with LBP.^[3] In the present study, at least moderate central lumbar spinal stenosis did not frequently (11.5%), while the prevalence of central lumbar spinal stenosis in patients with LBP was 29.7% for relative stenosis and 18.9% for absolute stenosis in the Kalichman et al study, but their criteria for spinal stenosis (anteroposterior diameter of the canal using CT scans) were different from those reported here, and the age structure of the study group was different too (older comparing to the sample herein).^[4]

The present study has demonstrated positive inter-correlation between the severity of degenerative changes of particular lumbar spinal structures, and thus supports the idea that the progress of degenerative changes in vertebral segments is a complex and interlinked process. Previous studies have disclosed a positive correlation between lumbar disc degeneration and vertebral endplate changes,^[11,12] which is in agreement with this study. Similarly, the data presented herein support a relationship between facet joint osteoarthritis and disc degeneration that has also been described in a previous study.^[13]

Any association between radiological findings and severity of symptoms (e.g., pain) remains unclear and is a matter for debate. This work found no correlation between pain intensity and severity of degenerative changes. According to these results, it is not possible to estimate intensity of pain in patients with non-specific CLBP on the basis of MRI findings. Berg et al also demonstrated that MRI findings are not related to the intensity of LBP in patients with chronic non-radicular LBP.^[32] Similarly, in a previous study performed by the current authors, pain intensity displayed no correlation with MRI parameters in patients with clinically symptomatic lumbar spinal stenosis.^[33] Relationships between degree of degenerative changes disclosed by MRI and symptoms will probably be more complex.

Baron et al draw special attention to the fact that CLBP often has an under-recognized neuropathic component, which may be challenging to manage and requires better diagnosis and treatment.^[15] A knowledge of predictors can increase capture of NP. In this study, the presence of NP was assessed using the

Table 6**Comparison of patient characteristics in the 2 subgroups (with neuropathic pain and non-neuropathic pain).**

	Non-neuropathic pain (N=28)*	Neuropathic pain (N=24)*	P value†
Sex			
Female	7 (25.0%)	19 (79.2%)	<.001
Male	21 (75.0%)	5 (20.8%)	
Age	38.5 (± 7.6)	43.6 (± 11.4)	.065
BMI	25.5 (± 2.6)	26.8 (± 3.8)	.160
Duration of pain (months)	64.1 (± 77.5)	68.5 (± 83.2)	.686
Mean pain in the previous 4 weeks	3.6 (± 1.6)	5.7 (± 1.4)	<.001
DN4-interview	1.5 (± 0.6)	4.1 (± 1.0)	<.001
NPSI _{CZ}	9.9 (± 4.5)	30.8 (± 12.3)	<.001
DD sum score L1-S1	13.1 (± 2.8)	14.3 (± 2.9)	.131
EP sum score L1-S1	17.2 (± 7.6)	16.9 (± 8.5)	.778
FD sum score L1-S1	14.5 (± 4.8)	16.6 (± 6.8)	.185
FS sum score L1-S1	3.4 (± 3.5)	4.9 (± 4.3)	.260
Degenerative summary score L1-S1	31.0 (± 8.7)	35.8 (± 11.8)	.095
Modic changes			
Yes	8 (28.6%)	9 (37.5%)	.562
No	20 (71.4%)	15 (62.5%)	
Disc displacement			
Yes	23 (82.1%)	22 (91.7%)	.430
No	5 (17.9%)	2 (8.3%)	
Central lumbar spinal stenosis			
Yes	2 (7.1%)	4 (16.7%)	.397
No	26 (92.9%)	20 (83.3%)	

BMI=body mass index, DD sum score=disc degeneration summary score, DN4=Douleur Neuropathique en 4 Questions, EP sum score=endplate summary score, FD sum score=facet degeneration summary score, FS sum score=foraminal stenosis summary score, NPSI_{CZ}=Neuropathic Pain Symptom Inventory–Czech version.

*Data are presented as absolute and relative frequencies or mean (± SD).

†Mann-Whitney test for continuous variables; Fisher exact test for categorical variables.

Table 7**Potential predictors of neuropathic pain (endpoint) in logistic regression.**

	N	Endpoint*	OR†	P value
Univariate logistic regression				
Sex				
Male	26	5 (19.2%)	—	—
Female	26	19 (73.1%)	11.400 (3.092–42.026)	<.001
Age	52	—	1.056 (0.995–1.121)	.072
BMI	52	—	1.135 (0.954–1.350)	.152
Duration of pain (months)	52	—	1.001 (0.994–1.007)	.844
Mean pain in the previous 4 weeks	52	—	2.301 (1.429–3.707)	.001
DD sum score L1-S1	52	—	1.148 (0.945–1.395)	.166
EP sum score L1-S1	52	—	0.996 (0.931–1.066)	.907
FD sum score L1-S1	52	—	1.065 (0.967–1.173)	.202
FS sum score L1-S1	52	—	1.100 (0.000–0.000)	.187
Degenerative summary score L1-S1	52	—	1.046 (0.990–1.104)	.110
Modic changes				
No	35	15 (42.9%)	—	—
Yes	17	9 (52.9%)	2.600 (0.432– 15.646)	.297
Disc displacement				
No	7	2 (28.6%)	—	—
Yes	45	22 (48.9%)	1.500 (0.468– 4.805)	.495
Central lumbar spinal stenosis				
No	46	20 (43.5%)	—	—
Yes	6	4 (66.7%)	2.391 (0.419– 13.636)	.326
Multivariate logistic regression				
Sex				
Males	26	5 (19.2%)	—	—
Females	26	19 (73.1%)	11.870 (2.540– 55.464)	.002
Mean pain in the previous 4 weeks				
less than 4.5	21	3 (14.2%)	—	—
4.5 and more	31	21 (67.7%)	13.143 (2.468–69.994)	.003

BMI=body mass index, DD sum score=disc degeneration summary score, EP sum score=endplate summary score, FD sum score=facet degeneration summary score, FS sum score=foraminal stenosis summary score.

* Data are presented as absolute and relative frequencies.

† Odds ratio with 95% confidence interval (in parentheses).

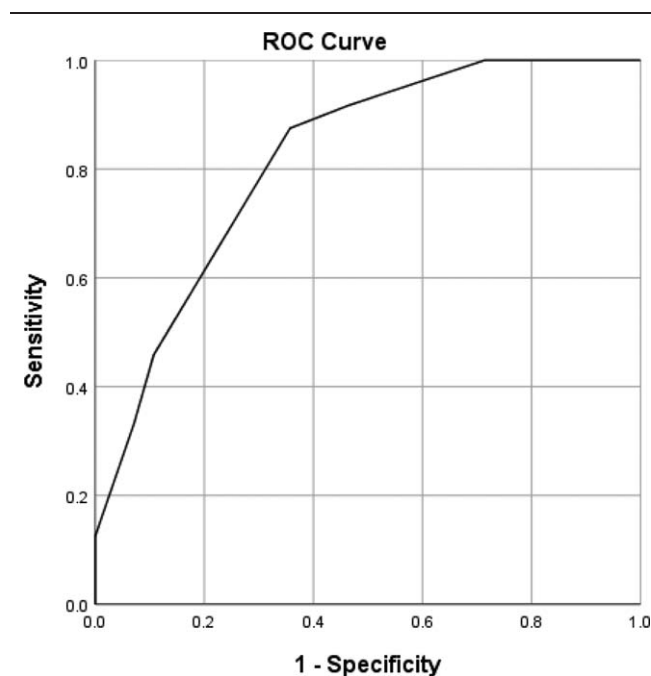


Figure 3. Mean pain intensity in the previous 4 weeks as a predictor of neuropathic pain—ROC (receiver operating characteristic) curve. AUC=area under the ROC curve with corresponding 95% confidence interval.

DN4-interview, as has previously been done in other studies.^[18,21] NP was recognized in 46.2% of non-specific CLBP patients in this study. Attal et al reported NP in 8% of patients with pain restricted to the lumbar area and in 29% of patients with CLBP radiating proximally.^[16] In an unselected cohort of CLBP patients, 37% were found to have predominantly NP.^[34] The probable reason for a higher proportion of patients with NP in this study is that it is not population-based and patients not responding to standard treatment were referred by collaborating out-patient neurologists. In such a cohort, a higher prevalence of NP is thus not unexpected. The statistically significant difference in the results for NPSI between the 2 subgroups of patients supports a correct classification of the NP-related subgroups. A literature search found only one study that has explored the association between radiographic findings (radiographic features of lumbar disc degeneration) and NP.^[18] This study found no association between osteophytes and NP but disc space narrowing was significantly associated with the presence of NP; however OR was relatively low (OR = 1.7).^[18] It was pointed out that further research is required to confirm this association. Our study demonstrated no radiological predictors of NP; however, female sex and the mean pain intensity in the previous 4 weeks with a cut-off of 4.5 appeared as significant independent predictors of NP. The van der Berg study and the present work, however, differ in many ways, mainly in the imaging methods employed (radiography vs MRI of the lumbar spine, patients with coexisting pain of the hip and/or knee vs patients without other

pain). In agreement with our study, other workers have also noted that NP is more prevalent in women than in men and the intensity of chronic pain with neuropathic characteristics is higher in comparison with chronic pain without neuropathic characteristics.^[21,35] Duration of pain has been shown to be longer in patients with chronic NP than in patients without NP and prevalence increases with age^[21,35]. In our study, however, duration of pain and age did not significantly differ between subgroups (with NP and with non-NP).

The present study has some limitations. The number of patients recruited is relatively low, which could impact especially on the determination of predictors and OR values. However, the results of our study do not contradict the results of larger studies evaluating neuropathic pain predictors.^[21,35] Strict inclusion and exclusion criteria were essential to eliminate factors that might influence the intensity and characteristics of pain. Patients with incidental polyneuropathy or radiculopathy and with severe comorbid conditions were excluded. These strict criteria led to a low age range (21–62 years). A further limitation is the use of analgesic medication by a number of patients, which could have influenced pain intensity. On the other hand, analgesic medication was used by only a third of the patients and NP was not probably affected by medication, since only one patient was taking a weak opioid and none of the patients was using specific neuropathic pain treatments. The advantage of this study is that it reports a comprehensive clinical examination and detailed MRI examination of the lumbar spine.

5. Conclusions

A general trend towards more frequent and more severe MRI degenerative features in lower, rather than upper, lumbar spinal segments was demonstrated in CLBP patients. A correlation between the severity of degenerative changes of particular structures in vertebral segments was established, suggesting that degenerative changes affect vertebral segment as a complex interaction, rather than being confined to only selected structures. MRI degenerative changes in the lumbar spine did not correlate with the intensity of pain and did not predict NP. The only independent predictors of NP in patients with non-specific CLBP were female sex (OR 11.9) and mean pain intensity in the previous 4 weeks ≥ 4.5 (OR 13.1). A multicentre study with a higher number of patients is needed to validate these results in a similar population.

Author contributions

Conceptualization: Eva Vagaska, Eva Vlckova, Milos Kerkovsky, Jiri Jarkovsky, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Data curation: Eva Vagaska, Alexandra Litavcova, Iva Srotova, Eva Vlckova, Milos Kerkovsky, Jiri Jarkovsky, Blanka Adamova.

Formal analysis: Eva Vagaska, Alexandra Litavcova, Iva Srotova, Eva Vlckova, Milos Kerkovsky, Jiri Jarkovsky, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Funding acquisition: Milos Kerkovsky, Josef Bednarik.

Investigation: Eva Vagaska, Alexandra Litavcova.

Methodology: Eva Vagaska, Alexandra Litavcova, Iva Srotova, Eva Vlckova, Milos Kerkovsky, Jiri Jarkovsky, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Project administration: Eva Vlckova, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Resources: Eva Vagaska, Alexandra Litavcova, Iva Srotova, Blanka Adamova.

Software: Jiri Jarkovsky.

Supervision: Eva Vlckova, Milos Kerkovsky, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Validation: Eva Vlckova, Jiri Jarkovsky, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Visualization: Jiri Jarkovsky, Blanka Adamova.

Writing – original draft: Eva Vagaska, Alexandra Litavcova, Blanka Adamova.

Writing – review & editing: Eva Vlckova, Josef Bednarik, Blanka Adamova.

Blanka Adamova orcid: 0000-0001-8035-2687.

References

- [1] Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 2):S192–300.
- [2] Deyo RA, Dworkin SF, Amtmann D, et al. Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain. *J Pain* 2014;15:569–85.
- [3] Endean A, Palmer KT, Coggon D. Potential of magnetic resonance imaging findings to refine case definition for mechanical low back pain in epidemiological studies: a systematic review. *Spine* 2011;36:160–9.
- [4] Kalichman L, Cole R, Kim DH, et al. Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study. *Spine J* 2009;9:545–50.
- [5] Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine J* 2010;10:200–8.
- [6] Cheung KM, Karppinen J, Chan D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine* 2009;34:934–40.
- [7] Suri P, Hunter DJ, Rainville J, et al. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1199–206.
- [8] Määtä JH, Wadge S, MacGregor A, et al. ISSLS Prize Winner: vertebral endplate (modic) change is an independent risk factor for episodes of severe and disabling low back pain. *Spine* 2015;40:1187–93.
- [9] Mok FP, Samartzis D, Karppinen J, et al. Modic changes of the lumbar spine: prevalence, risk factors, and association with disc degeneration and low back pain in a large-scale population-based cohort. *Spine J* 2016;16:32–41.
- [10] Farshad-Amacker NA, Hughes A, Herzog RJ, et al. The intervertebral disc, the endplates and the vertebral bone marrow as a unit in the process of degeneration. *Eur Radiol* 2017;27:2507–20.
- [11] Rajasekaran S, Venkatadass K, Naresh Babu J, et al. Pharmacological enhancement of disc diffusion and differentiation of healthy, ageing and degenerated discs: Results from in-vivo serial post-contrast MRI studies in 365 human lumbar discs. *Eur Spine J* 2008;17:626–43.
- [12] Rade M, Määtä JH, Freidin MB, et al. Vertebral endplate defect as initiating factor in intervertebral disc degeneration: strong association between endplate defect and disc degeneration in the general population. *Spine* 2018;43:412–9.
- [13] Paholpak P, Dedeogullari E, Lee C, et al. Do modic changes, disc degeneration, translation and angular motion affect facet osteoarthritis of the lumbar spine. *Eur J Radiol* 2018;98:193–9.
- [14] Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:185–90.
- [15] Baron R, Binder A, Attal N, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain* 2016;20:861–73.
- [16] Attal N, Perrot S, Fermanian J, et al. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain* 2011;12:1080–7.
- [17] Sommer C, Richter H, Rogauch JP, et al. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol* 2011;11:104.
- [18] van den Berg R, Jongbloed LM, Kuchuk NO, et al. The association between self-reported low back pain and radiographic lumbar disc degeneration of the cohort hip and cohort knee (CHECK) study. *Spine* 2017;42:1464–71.

- [19] Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* 2018;17:456–66.
- [20] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
- [21] Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
- [22] Bursova S, Vlckova E, Hnojckova M, et al. Validity and predictive value of screening tests in prediabetic and early diabetic polyneuropathy. *Cesk Slov Neurol N* 2012;75/108:562–72.
- [23] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004;108:248–57.
- [24] Srotova I, Vlckova E, Strakova J, et al. Validation of the Czech Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/111:45–56. (Czech).
- [25] Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001;26:1873–8.
- [26] Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J* 2014;14:2525–45.
- [27] Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):193–9.
- [28] Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, et al. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol* 1999;28:215–9.
- [29] Lurie JD, Tosteson AN, Tosteson TD, et al. Reliability of readings of magnetic resonance imaging features of lumbar spinal stenosis. *Spine* 2008;33:1605–10.
- [30] Schizas C, Theumann N, Burn A, et al. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the Dural sac on magnetic resonance images. *Spine* 2010;35:1919–24.
- [31] Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, et al. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2008;17:1407–22.
- [32] Berg L, Hellum C, Gjertsen Ø, et al. Do more MRI findings imply worse disability or more intense low back pain? A cross-sectional study of candidates for lumbar disc prosthesis. *Skeletal Radiol* 2013;42:1593–602.
- [33] Andrasinova T, Adamova B, Buskova J, et al. Is there a correlation between degree of radiological lumbar spinal stenosis and its clinical manifestation? *Clin Spine Surg* 2018;31:E403–8.
- [34] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
- [35] Harifi G, Amine M, Ait Ouazar M, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the Moroccan general population: a national survey. *Pain Med* 2013;14:287–92.

Kec D, Rajdova A, Raputova J, Adamova B, Srotova I, Nekvapilova EK, et al. Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: a multicentre observational cross-sectional study. Eur J Pain. 2021;26. doi:10.1002/ejp.1865

Tato práce je zaměřena na výskyt symptomů deprese a úzkosti u pacientů s bolestivou (pDSPN) i nebolestivou diabetickou polyneuropatií (nDSPN), pacientů s diabetem mellitem bez prokázané neuropatie a zdravých kontrol. Hodnocení probíhalo pomocí validovaných škál a zahrnovalo i analýzu klinických, biologických, socioekonomických a kognitivních faktorů včetně katastrofizace bolesti.

Výsledky ukazují zvýšenou prevalenci depresivních a úzkostných symptomů nejen u pDSPN, ale i u nDSPN a diabetiků bez neuropatie ve srovnání se zdravými kontrolami.

Nejvyšší frekvence záhytu i závažnost symptomů byly zachyceny u bolestivé neuropatie, nicméně i u nebolestivých forem a samotného diabetu byl zachycený emoční distres nadále statisticky významně častější a jeho závažnost byla vyšší ve srovnání se souborem zdravých kontrol.

Nezávislémi faktory spojenými s depresí a úzkostí jsou intenzita bolesti, tíže neuropatie, vyšší katastrofizace bolesti, diabetes 2. typu, nižší věk a ženské pohlaví.

Studie potvrzuje, že neuropatická bolest i její kognitivní zpracování jsou klíčové faktory emočního distresu u pacientů s diabetickou neuropatií, současně však ukazuje, že i samotná polyneuropatie bez bolesti (a dokonce i jen výskyt samotného diabetu) představuje významnou psychickou zátěž.

Klinicky práce podporuje nutnost rutinního screeningu deprese, úzkosti a katastrofizace u pacientů s diabetem, zejména s DSPN, a integraci psychologických intervencí do komplexní léčby.

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: A multicentre observational cross-sectional study

David Kec^{1,2} | Aneta Rajdova^{1,2}  | Jana Raputova^{1,2,3} | Blanka Adamova^{1,2,3}  |
Iva Srotova^{1,2,3}  | Eva Kralickova Nekvapilova² |
Radka Neuzilova Michalcakova⁴ | Magda Horakova^{1,2}  | Jana Belobradkova⁵ |
Jindrich Olsovsky⁶ | Pavel Weber⁷ | Gabriel Hajas⁸ | Michaela Kaiserova⁹ |
Radim Mazanec¹⁰ | Veronika Potockova¹⁰ | Edvard Ehler¹¹  | Martin Forgac¹² |
Frank Birklein¹³ | Nurcan Üçeyler¹⁴  | Claudia Sommer¹⁴  |
Josef Bednarik^{1,2,3}  | Eva Vlckova^{1,2,3} 

¹Department of Neurology, Center for Neuromuscular Diseases (Associated National Center in the European Reference Network ERN EURO-NMD), University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Department of Clinical Psychology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁵Diabetology Centre, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁶Diabetology Centre, St. Anne University Hospital, Brno, Czech Republic

⁷Department of Internal Medicine, Geriatrics and Practical Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁸Department of Neurology, University Hospital Nitra, Nitra, Slovakia

⁹Department of Neurology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

¹⁰Department of Neurology, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

¹¹Department of Neurology, Regional Hospital Pardubice, Pardubice, Czech Republic

¹²General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

¹³Department of Neurology, University Medical Center, Mainz, Germany

¹⁴Department of Neurology, University of Würzburg, Germany

Correspondence

Eva Vlckova, Department of Neurology,
University Hospital Brno, Jihlavská 20,
62500 Brno, Czech Republic.
Email: vlckova.eva@fnbrno.cz

Funding information

European Regional Development Fund;
Masaryk University Brno; Ministry of
Health of the Czech Republic; European
Commission, Grant/Award Number:
602133-ncRNAPain

Abstract

Background: Despite the high prevalence of depression and anxiety in chronic pain conditions, current knowledge concerning emotional distress among painful diabetic polyneuropathy (pDSPN) and other diabetes mellitus (DM) sufferers is limited.

Methods: This observational multicentre cohort study employed the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Inventory II and the State-Trait Anxiety Inventory to assess symptoms of depression and anxiety in several

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *European Journal of Pain* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation - EFIC®

groups with diabetes, as well as in a control group. The study cohort included 347 pDSPN patients aged 63.4 years (median), 55.9% males; 311 pain-free diabetic polyneuropathy (nDSPN) patients aged 63.7 years, 57.9% males; 50 diabetes mellitus (DM) patients without polyneuropathy aged 61.5 years, 44.0% males; and 71 healthy controls (HC) aged 63.0 years, 42.3% males. The roles played in emotional distress were explored in terms of the biological, the clinical (diabetes-, neuropathy- and pain-related), the socio-economic and the cognitive factors (catastrophizing).

Results: The study disclosed a significantly higher prevalence of the symptoms of depression and anxiety not only in pDSPN (46.7% and 60.7%, respectively), but also in patients with nDSPN (24.4% and 44.4%) and DM without polyneuropathy (22.0% and 30.0%) compared with HCs (7.0% and 14.1%, $p < 0.001$). Multiple regression analysis demonstrated the severity of pain and neuropathy, catastrophic thinking, type 2 DM, lower age and female sex as independent contributors to depression and anxiety.

Conclusions: In addition to the severity of neuropathic pain and its cognitive processing, the severity of diabetic polyneuropathy and demographic factors are key independent contributors to emotional distress in diabetic individuals.

Significance: In large cohorts of well-defined painless and painful diabetic polyneuropathy patients and diabetic subjects without polyneuropathy, we found a high prevalence of the symptoms of depression and anxiety, mainly in painful individuals. We have confirmed neuropathic pain, its severity and cognitive processing (pain catastrophizing) as dominant risk factors for depression and anxiety. Furthermore, some demographic factors (lower age, female sex), type 2 diabetes mellitus and severity of diabetic polyneuropathy were newly identified as important contributors to emotional distress independent of pain.

1 | INTRODUCTION

A large body of evidence indicates that anxiety and depression are much more frequent in patients with chronic neuropathic pain. Multiple studies performed in a variety of settings (community-based and treatment-seeking) and employing different approaches to the assessment of mood disorders in a range of chronic pain syndromes, support this (Rosemann et al., 2007; Tsai, 2005). Furthermore, among those who suffer from pain, there exists a more close association between emotional distress and the pain experienced in women than in men, in younger individuals of lower socio-economic status, people of higher body mass index (BMI) and those experiencing greater pain intensity, longer duration and greater disability status (Ohayon, 2007). Illness beliefs and pain-coping mechanisms also have significant influences on the relationship between pain and emotional distress (McCracken et al., 2004).

The psychological aspects of what has become known as 'painful diabetic distal symmetrical sensory-motor

polyneuropathy' (pDSPN) have been studied extensively, but current knowledge of exactly what contributes to emotional distress in pDSPN is very limited in the context of diabetes mellitus (Selvarajah et al., 2014). To date, factors reported as associated with emotional distress include those related to diabetes itself (poor control of glycaemia, longer duration of the disorder and the presence of complications including DSPN) (Collins et al., 2009; de Groot et al., 2001; Lustman et al., 2000). A few reports have considered the relationship between the combination of diabetes and pDSPN and emotional distress. However, these have, in the main, reported on pain descriptors and the impact of pDSPN on quality of life (Aslam et al., 2014; Davies et al., 2006; Galer et al., 2000). A study of 121 pDSPN patients disclosed a high prevalence of emotional distress and highlighted a range of independent contributors to symptoms of anxiety and depression arising out of individual circumstances and experiences (Selvarajah et al., 2014). A study of 332 type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients reported that neuropathy had the greatest association with

distress and depression independent of pain (Bai et al., 2017).

To date, studies evaluating emotional distress and other psychological disturbances in diabetic patients have focused largely upon painful diabetic polyneuropathy and the influence of chronic pain. Correct identification of the key contributors to the psychological profile of diabetic patients may play an important role in predicting disability and in planning and analysing psychological interventions that may improve the quality of life in these patients. This study was therefore performed in well-defined subgroups of diabetic patients and healthy controls, sufficiently large and varied to study the effects of these factors upon emotional distress as expressed by depression and anxiety. Several alternative indicators of emotional distress were employed to describe its prevalence, together with a comprehensive analysis that included biological (demographic), clinical (diabetes-, neuropathy- and pain-related), socio-economic (educational level, work status) and cognitive factors (pain catastrophizing) in an exploration of their contributions to psychological profiles, either independently or through their modification of neuropathic pain.

2 | METHODS

2.1 | Study design and patients

The design approach was that of a multicentre, cross-sectional observational cohort study. Patients with diabetic distal symmetrical sensory-motor polyneuropathy (DSPN) attending the out-patients' clinic of a major multidisciplinary university hospital for diabetes mellitus were recruited consecutively, together with those from a number of other collaborating centres in the Czech Republic and Slovakia. Detailed clinical assessments of them were carried out. In addition to DSPN patients, smaller control groups of diabetic patients without polyneuropathy and non-diabetic healthy volunteers were evaluated. The study was designed as a secondary analysis of data gathered in the course of a wider international grant project supported by the European Commission (602133-ncRNAPain). It was approved by the respective local health authorities: the Ethical Committees of the University Hospital Brno (No.602133), and of the Rhineland-Palatinate Medical Association (9142-F), registered with the German Clinical Trials Register; <https://www.germanctr.de/> (Registration Number DRKS00008964). Some data from a portion of the patients with DSPN and healthy controls have already been included in a published study that centres upon sensory phenotypes and risk factors for painful diabetic neuropathy (Raputova et al., 2017).

Patients with diabetes mellitus type 1 or 2, over the age of 18 years, with already-diagnosed DSPN, or with symptoms and signs suggestive of DSPN, were consecutively recruited from eight diabetes centres (all providing the routine care for the general diabetic population according to the national standards) in the Czech Republic and Slovakia between January 2014 and December 2019. Logistics and methodology were co-ordinated by researchers from the University Hospital Brno, who also recruited diabetic patients without polyneuropathy and a group of non-diabetic healthy controls among employees, relatives and volunteers. Both control groups were recruited with regard to the age distribution of the neuropathy group to form the age-adjusted groups. All participants signed written informed consent before inclusion.

All neuropathy patients first underwent an evaluation to confirm or exclude a diagnosis of DSPN and therefore their eligibility for the study. Patients reported their medical history and drug prescription medication in detail. Their ages, ethnicities, levels of education, employment status, date of diabetes diagnosis, its type and treatment were also recorded. Alcohol consumption was quantified using standard units with a cut-off of 3/2 standard drinks/day in men/women (Saunders et al., 1993). Basic clinical parameters were recorded for each participant (height, weight, BMI and blood pressure). Routine blood analysis was performed to exclude other causes of polyneuropathy (vitamin B12 and folate levels, thyroid hormones, serum protein electrophoresis, blood count, serum creatinine, bilirubin and transaminases), glycosylated haemoglobin (HbA1C) and serum lipid spectrum. A structured neurological examination was conducted to assess the clinical signs and symptoms of DSPN. Nerve conduction studies (NCS) were conducted to confirm the diagnosis of DSPN. In patients with clinical symptoms and signs of neuropathy, who did not comply with NCS criteria for DSPN (19 cases), skin biopsy with an evaluation of intra-epidermal nerve fibre density and thermal quantitative sensory testing (QST) were also performed to disclose small fibre neuropathy (Rolke et al., 2006; Tesfaye et al., 2010). If confirmed (i.e. both tests were abnormal), the patients were considered as having confirmed DSPN (Tesch et al., 2010). All the diagnostic tests performed (structured neurological examination, QST, skin biopsy, particular questionnaires) are described in detail in the Supporting Information.

Exclusion criteria were as follows:

1. Neuropathic pain condition attributable to a cause other than pDSPN
2. Central nervous system lesions (detection based on history, clinical examination and imaging of the brain and/or spinal cord, as necessary)

3. History or presence of laboratory abnormalities indicating a disease, condition or treatment that might constitute a cause of polyneuropathy other than diabetes (including excess alcohol consumption $>3/2$ standard drinks/day in men/women respectively).

Included into the DSPN group were patients with a combination of symptoms (decreased sensation, positive sensory symptoms, such as burning or aching pain, mainly in the toes, feet or legs) or signs (decreased distal sensation, decreased or absent ankle reflexes) of distal symmetrical sensory-motor diabetic neuropathy and abnormalities in NCS, all otherwise complying with the criteria for definite DSPN (European Medicines Agency, 2007; Tesfaye et al., 2010).

Two control groups were included in addition to the DSPN subgroups: a group of patients with diabetes mellitus type 1 or 2 (DM group) and a group of non-diabetic healthy volunteers (HC group), both having no other known risk factors for polyneuropathy in present or past (with the exception of diabetes mellitus in DM group), exhibiting no clinical symptoms or signs of polyneuropathy and having normal NCS findings and normal cold and warm sensory thresholds in thermal QST. The diagnosis of diabetes mellitus type 1 (T1DM) or type 2 (T2DM) was based on international criteria (American Diabetes Association, 2013).

Subjects meeting study-group inclusion and exclusion criteria then underwent pain assessment and the severity of neuropathy was evaluated, while psychological scores were established and questionnaires administered. Recruitment of study participants and the criteria used to subdivide the participants into the subgroups appear in the flow diagram (Figure 1).

2.2 | Assessment of pain and sensory function

Assessment of any existing pain was performed in the course of neurological examination. This included its descriptors, distribution, duration, intensity, course over time, factors alleviating or exacerbating/evoking pain and any analgesic treatment. Based on clinical evaluation and the results of additional tests (NCS; QST and skin biopsy performed mainly in patients with normal NCS findings), the pain in every patient was classified as neuropathic (NeuP) or non-neuropathic using the International Association for the Study of Pain (IASP)/Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) definition (Treede et al., 2008). The severity of NeuP was quantified in terms of an 11-step scale (Numerical Rating Scale; NRS). The assessment included current pain intensity, as well as mean, minimum and maximum pain intensity during the preceding week and

before analgesic therapy. Ongoing analgesic therapy was not withheld before the assessment. Patients with DSPN were further classified as pain-suffering group (pDSPN; mean pain intensity of ≥ 4 in the NRS scale in the week immediately preceding clinical examination or in pre-treatment period in the patients already receiving analgesic therapy ($N = 208$) who had the effect documented in their clinical files) or pain-free DSPN (nDSPN; mean NRS ≤ 3) (European Medicines Agency, 2007). To be classified as pDSPN, participants had to exhibit chronic (i.e. >3 months) peripheral NeuP at the time of the clinical assessment and to meet the criteria for probable or definite NeuP provided by the updated IASP grading system (Finnerup et al., 2016). Classification of the 208 pDSPN patients with histories of analgesic therapy into responders and non-responders proceeded after (Raputova et al., 2017). For certain analyses, the pDSPN group was further divided into moderate (NRS 4–6) and severe pain (NRS 7–10), while the nDSPN group contained patients at NRS 0 and those with mild pain (NRS 1–3). In addition, pain and its impact on everyday life were quantified and characterized using the Graded Chronic Pain Scale (GCPS; Von Korff et al., 1992). The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI; Bouhassira et al., 2004) a self-administered questionnaire, was employed to evaluate NeuP symptoms. A Czech validated version of the NPSI was used for this (Srotova et al., 2015).

2.3 | Neuropathy severity and disability

The modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) was applied to quantify severity of DSPN (Bril et al., 2009). The INCAT Overall Disability Sum Score (ODSS) was used to quantify disability in DSPN (Merkies et al., 2002). All the scales and questionnaires used to describe pain or neuropathy severity and disability are described in Supporting Information in more detail.

2.4 | Psychological scores and questionnaires

2.4.1 | Cognitive assessment: Pain catastrophizing

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) was used to assess negative cognitions and subjective appraisals of pain. PCS assesses a patient's propensity to develop catastrophic thinking (Sullivan et al., 1995) and it is a well-known predictor of the consequences of pain including affective disorders and disability. Three domains of catastrophizing were evaluated (rumination, magnification and helplessness).

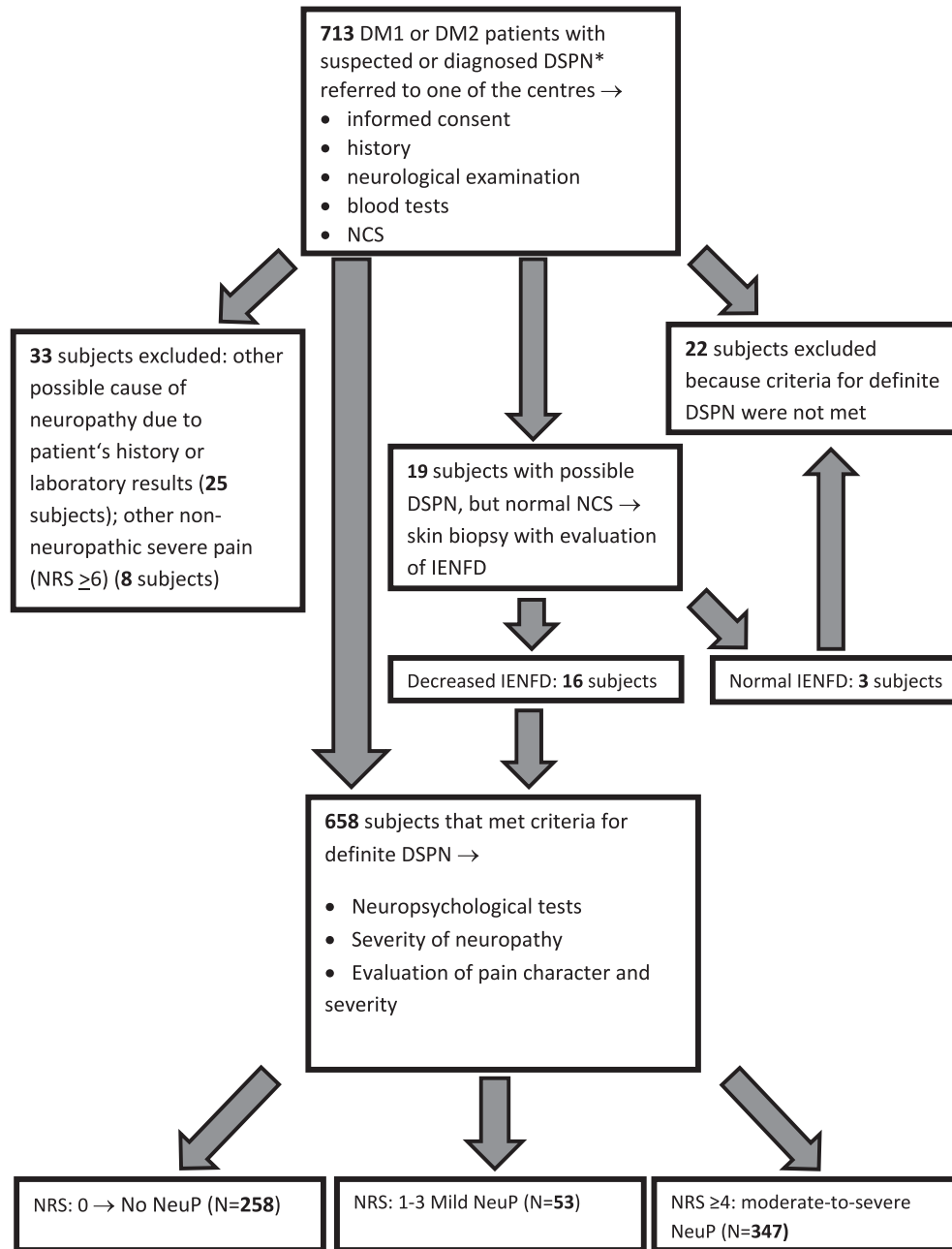


FIGURE 1 Flow diagram of recruitment of diabetic patients with painful and painless diabetic polyneuropathy

2.4.2 | Symptoms of affective distress: Depression and anxiety

Symptoms of depression and anxiety were evaluated by means of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Beck Depression Inventory II (BDI II) and the State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI-Y).

Hospital Anxiety and Depression Scale comprises two subscales that evaluate dimensions of anxiety (HADS-A) and depression (HADS-D, Herrmann, 1997). It focuses on the cognitive aspects of affective distress, deliberately not covering somatic symptoms in order to increase the likelihood that HADS is measuring degree of affective disorder

rather than symptoms of pain, other illness or medication side effects. Scores range from 0 to 21 for each subscale.

The updated versions of the Beck Depression Inventory (BDI-II, Beck et al., 1996) has been demonstrated as an appropriate psychometric tool, capable of quantifying the severity of depression, and, to a lesser degree, discriminating between depressed and non-depressed subjects (Wang & Gorenstein, 2013). It comprises 21 questions related to the affective, cognitive, motivational and physiological symptoms of depression.

The updated version of the State-Trait Anxiety Inventory, STAI-Y 1 and 2 (Spielberger et al., 1983) comprises separate self-reported scales for measuring state

and trait anxiety. The S-Anxiety scale (STAI, Form Y-1) consists of 20 statements that investigate how respondents feel 'right now, at this moment'. The T-Anxiety scale (STAI, Form Y-2) consists of 20 statements that assess how subjects feel in general. Trait anxiety refers to relatively stable individual differences in vulnerability to anxiety, that is to differences between people in terms of their tendencies to perceive stressful situation as dangerous or threatening and to respond to such situations with elevations in the intensity of their state anxiety reactions.

Copyrighted Czech versions of all the psychological tests undertaken were obtained from the institutions of the authors (PCS), from Mind Garden, Inc. (STAI-Y), or from Czech translations of the original tests, (forward-backward translation methodology), approved by the authors and validated and approved by the Czech-Moravian Psychological Society (BDI II, HADS).

2.5 | Statistical evaluation

Standard summary statistics were applied to describe primary data: Continuous parameters were summarized as median (minimum-maximum). Categorical parameters are expressed as absolute and relative frequencies. All continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test and by visualization of N-P plots. Study questionnaires were scored by means of standard scoring conventions. Missing data for continuous/ordinal and categorical independent variables were replaced by the overall mean or nearest median for that variable respectively. Four categories of independent variables were defined: (1) biological: age, sex and BMI; (2) clinical (diabetes-, neuropathy- and pain-related), (3) socio-economical (educational level, work status) and (4) cognitive factors (catastrophic thinking, response to analgesic therapy). Spearman correlation coefficients were used to assess the relationships of dependent variables (HADS-D, HADS-A, BDI-II, STAI-Y1, 2 scores) with continuous variables. Chi square tests (for categorical variables) and Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests (for continuous variables) with post hoc tests were employed to examine differences between groups (HC, DM, nDSPN and pDSPN) and other categorical variables.

Statistical significance for multiple comparisons was established using Bonferroni's correction. A propensity score approach was used to form matched groups of HC, DM, nDSPN and pDSPN subjects with reduced equal numbers of participants (4×50 subjects) with age and sex as predefined confounders. Univariate correlations of continuous variables and comparisons of categorical variables in the pooled 200 subjects in relation to psychological outcomes were performed using Spearman's

correlations, Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests. Variables associated with symptoms of depression and anxiety at $p < 0.1$ in univariate analyses were entered into a multiple regression models to establish contributors to the development of abnormalities of outcome measures expressing degree of depression and anxiety. In the event of close inter-correlation of parameters ($r > 0.7$) the more clinically appropriate parameter was included. Backward stepwise removal of factors served to obtain a parsimonious model. Any variable with its highest p -value insignificant at a level of 0.05 level was excluded at each step. The variance inflation factor was calculated to ensure that the independent variables were not closely correlated with one another, with scores above 5 suggesting a problem with the regression model. An additional multiple regression model was also calculated for three diabetic subgroups (i.e. DM, nDSPN and pDSPN). All analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 25 or 27 (SPSS Inc.).

3 | RESULTS

3.1 | Study participants

Of 713 DM1 or DM2 patients with suspected or diagnosed DSPN, a total of 658 met the study eligibility criteria. Of the remainder, 22 did not meet the criteria for DSPN and 33 encountered exclusion criteria (Figure 1). According to the predefined cut-off for pre-treatment pain intensity (NRS ≥ 4) and other criteria for chronic neuropathic pain, 347 patients complied with the definition of pDSPN (177 of these exhibited severe pain, at NRS 7–10), while 311 patients were included into the nDSPN group (53 of these, however, suffered from mild pain, at NRS 1–3). In the 59 patients included into the pDSPN group on the grounds of the pre-treatment pain intensity, those who had responded to analgesic therapy, the mean NRS in the preceding week was below 4. Already included into a previous study (investigating a different matter) (Raputova et al., 2017) and included into the work herein were 158 pDSPN and 74 nDSPN patients. A smaller group of patients with diabetes without polyneuropathy (DM group, $N = 50$) and non-diabetic healthy volunteers (HC group, $N = 71$), both age-adjusted to the DSPN subgroups, were also recruited and assessed.

Groups did not differ in age ($p = 0.680$; Kruskal-Wallis test), but healthy controls and DM patients had a lower proportion of males (42% and 44% respectively) compared to nDSPN and pDSPN groups (58% and 56% respectively; $p = 0.022$, Chi² test). In response to the disproportion of the sexes and the sizes of the groups evaluated, only differences in demographic, socio-economic and clinical

parameters between the two largest and age- and sex-adjusted subgroups of patients with DSPN were initially calculated; results appear in Table 1. Furthermore, corrected age- and sex-matched subgroups of HC, DM, nDSPN and pDSPN subjects were defined for additional analyses, each with a reduced and equal number of subjects ($n = 50$) in all groups.

3.2 | Characteristics of pain-suffering and pain-free diabetic polyneuropathy groups

Comparison of variables between the nDSPN and pDSPN subgroups showed that they differed in the proportions of subjects with a tertiary university education, regularly working participants, together with those with a 'standard' pathway of employment (in regular work or retired), all of these being lower in pDSPN patients than in those with nDSPN. The proportion of participants who had retired in response to pain conditions was higher in the pDSPN group. Furthermore, pDSPN patients exhibited a higher BMIs, a lower proportion of type 1 DM, a higher prevalence of arterial hypertension and more severe degrees of polyneuropathy and disability (expressed as subscores and summed scores of mTCNS and ODSS tests) in pDSPN compared with nDSPN patients (Table 1).

3.3 | Pain severity and response to analgesic therapy

Comparison of DSPN patients with any neuropathic pain related to polyneuropathy graded according to severity as mild (NRS 1–3), moderate (NRS 4–6) and severe (NRS 7–10) revealed that they did not differ in terms of basic demographics and diabetes-related characteristics, with the exception of age (significantly lower age in the severe pain group than in the moderate pain groups; Table S1). Not surprisingly, these groups also differed in pain-related characteristics and disability graded with NPSI and GCPS with the highest values appearing in the severe pain group (Table S1).

There was a higher prevalence of catastrophic thinking in the pDSPN group compared with the nDSPN group: mean score 16.6 vs. 11.7, $p < 0.001$; percentage of abnormal score 31.4% versus 8.3% (Table 1). Similarly, the scores in all three PCS domains were significantly higher in pDSPN than in nDSPN.

No differences in basic demographic and diabetes-related characteristics were disclosed between those who responded to analgesic therapy and those who did not (Table S2).

3.4 | Depression and anxiety

The scores of all questionnaires reflecting symptoms of depression and anxiety and proportions of abnormal scores in all the groups assessed are summarized in Tables 2 and 3. The proportions of abnormal values were calculated using both 90th and 95th percentiles of the values found in the HC group as cut-offs for determination of abnormality (these were in accord with generally recommended cut-offs; Beck et al., 1996; Herrmann, 1997; Spielberger et al., 1983; Sullivan et al., 1995; Wang & Gorenstein, 2013).

In uncorrected groups, the percentages of abnormal scores in pDSPN deploying the 90th percentile cut-off exceeded 30% using all questionnaires were as follows: 37.5% (STAI-Y2), 37.2% (HADS-A), 36.3% (HADS-D), 35.7% (BDI-II) and 31.7% (STAI-Y1) (Table 2). Abnormal HADS-D and/or HADS-A scores were present in 52.7% of pDSPN patients. Abnormal HADS-D and/or BDI-II scores reflecting symptoms of depression were presented in 46.7% of pDSPN patients. Abnormal scores in any of the questionnaires reflecting symptoms of anxiety (STAI-Y1, Y2 and HADS-A) were present in 60.5% of pDSPN patients. Abnormal scores in any of questionnaires (STAI-Y1, Y2, HADS-A, HADS-D, BDI-II) were present in 64.8% of pDSPN patients. In response to both the disproportionate numbers of participants and the proportion of the sexes in HC and DM compared to the nDSPN and pDSPN groups, statistical comparisons were first made between the nDSPN and pDSPN subgroups without significant difference in age and sex (Table 2). The scores and proportions of abnormal findings from all the questionnaires administered and their combinations were significantly higher in pDSPN than in nDSPN ($p < 0.001$; Table 2). In nDSPN patients, the prevalence of depression (24.4%) and anxiety (44.4%) was lower compared with pDSPN ($p < 0.001$), but still higher compared with HC (7.0% and 14.1%; $p = 0.012$ and $p < 0.001$). Similarly, in DM patients, the prevalence of depression and anxiety was lower than in pDSPN patients ($p = 0.001$ and $p < 0.001$), but still higher than to HC ($p = 0.017$ and $p = 0.033$).

The results of the additional analysis of psychological tests in corrected age- and sex-matched subgroups with reduced and equal number of participants are summarized in Table 3 and expressed in Figure 2. The median values of all depression and anxiety tests were significantly higher in pDSPN compared with all other groups (with the exception of STAI-Y1 and HADS-D values, which were significantly higher than in DM and HC, but not in the nDSPN group) and further increased with the pain severity being significantly higher in patients with severe pain comparing to mild and moderate pain subgroups in all the tests with the exception of

TABLE 1 Characteristics of the study population

Variables expressed as median (min–max.) or n (%)	Study populations				Comparison of nDSPN and pDSPN groups (p) ^a
	HC group (n =71)	DM group (n = 50)	nDSPN (n = 311)	pDSPN (n = 347)	
Biological					
Age (years)	63.0 (24.0; 6.1)	61.5 (22.4; 85.9)	63.7 (17.3; 86.8)	63.4 (23.9; 86.2)	0.959
Sex (male)	30 (42.3)	22 (44.0)	176 (57.9)	194 (55.9)	0.610
Ethnicity (Caucasian)	71 (100.0)	50 (100.0)	311 (100.0)	347 (100.0)	1.000
BMI (kg/m ²)	25.4 (17.2; 41.1)	28.1 (17.7; 42.0)	29.0 (17.9; 46.9)	30.2 (16.9; 49.9)	0.002
Socio-economic					
Education					
Primary	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.5)	10 (3.0)	0.001
Lower secondary	16 (22.5)	10 (20.0)	72 (24.1)	98 (27.8)	
Higher secondary	36 (50.7)	28 (56.0)	152 (48.5)	190 (56.3)	
Tertiary—University	18 (25.3)	12 (24.0)	82 (25.9) ^b	49 (12.9) ^b	
Employment					
In regular work	37 (52.1)	38 (76.0)	119 (38.3) ^b	92 (26.5) ^b	0.001
Sick-leave	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.4)	
Sick-leave for pain condition	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	
Retired	32 (45.1)	12 (24.0)	187 (60.1)	228 (65.7)	
Retired for pain condition	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0) ^b	17 (4.9) ^b	0.006
Home-care, student			2 (0.6)	0 (0.0)	
Unemployed			2 (0.6)	2 (0.6)	
In regular work or retired	69 (97.2)	50 (100.0)	302 (97.1)	320 (92.2)	
Clinical					
Diabetes type I	NA	14 (28.0)	87 (28.0)	56 (16.1)	< 0.001
HbA1c (%)	NA	7.0 (5.3; 10.8)	7.3 (5.1; 13.0)	7.3 (5.0; 13.2)	
Diabetes duration (years)	NA	9.1 (0.9; 33.3)	14.0 (0.5; 58.3)	12.4 (0.6; 62.4)	0.662
Uncontrolled diabetes (HbA1c ≥7)	NA	26 (52.0)	180 (57.9)	197 (56.8)	0.775
Complications, microvascular					
Nephropathy	NA	4 (8.0)	44 (14.2)	59 (17.0)	0.314
Retinopathy	NA	2 (4.0)	39 (12.5)	39 (11.2)	0.606
Any microvascular complication	NA	6 (12.0)	70 (22.5)	82 (23.6)	0.732

TABLE 1 (Continued)

Variables expressed as median (min–max.) or n (%)	Study populations				Comparison of nDSPN and pDSPN groups (p) ^a
	HC group (n = 71)	DM group (n = 50)	nDSPN (n = 311)	pDSPN (n = 347)	
Complications, macrovascular					
Peripheral vascular disease	NA	2 (4.0)	19 (6.1)	24 (6.9)	0.676
Ischemic heart disease	NA	6 (12.0)	69 (22.2)	86 (24.8)	0.433
Cerebrovascular disease	NA	2 (4.0)	16 (5.1)	22 (6.3)	0.512
Any macrovascular complication	NA	10 (20.0)	91 (29.3)	118 (34.0)	0.192
Comorbidities					
Arterial hypertension	NA	16 (32.0)	219 (70.4)	294 (84.7)	<0.001
Dyslipidemia	NA	20 (40.0)	197 (63.3)	229 (66.0)	0.477
mTCNS					
Symptom score	NA	NA	0.0 (0.0; 9.0)	6.0 (0.0; 18.0)	<<0.001
Sensory test score	NA	NA	3.0 (0.0; 15.0)	7.0 (0.0; 15.0)	<<0.001
Sum mTCNS score	NA	NA	4.0 (0.0; 21.0)	14.0 (1.0; 33.0)	<<0.001
ODSS					
Arm disability scale	NA	NA	0.0 (0.0; 3.0)	0.0 (0.0; 3.0)	<<0.001
Leg disability scale	NA	NA	0.0 (0.0; 7.0)	1.0 (0.0; 6.0)	<<0.001
Overall disability sum score	NA	NA	0.0 (0.0; 7.0)	1.0 (0.0; 8.0)	<<0.001
Any paresis (MRC ≤4 in any muscle group)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.4)	74 (21.3)	<0.001
Moderate to severe paresis (MRC ≤3 in ≥2 muscle groups)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	16 (4.6)	0.002
NPSI (previous 24 h)					
Burning score	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 3.0)	3.0 (0.0; 10.0)	<<0.001
Deep pain score	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 2.0)	2.0 (0.0; 10.0)	<<0.001
Paroxysmal pain score	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 3.0)	1.0 (0.0; 10.0)	<<0.001
Evoked pain score	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 10.0)	<<0.001
Paresthesia/dysesthesia	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 3.0)	4.0 (0.0; 10.0)	<<0.001
Total score	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 16.0)	20.0 (4.0; 80.0)	<<0.001
GCPS (previous 6 months)					
Characteristic pain intensity	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 36.0)	49.0 (25.0; 96.7)	<<0.001
GCPS disability score	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 26.7)	10.0 (0.0; 100.0)	<<0.001
GCPS classification (0–4)	NA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 4.0)	<<0.001

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Variables expressed as median (min-max.) or n (%)	Study populations				Comparison of nDSPN and pDSPN groups (p) ^a	
	HC group (n = 71)	DM group (n = 50)	nDSPN (n = 311)	pDSPN (n = 347)		
QST: Raw data ^c						
CDT (°C)	-3.7 (-9.3; -1.0)	-3.1 (-9.9; -1.0)	-6.3 (-32.0; -1.2)	-9.6 (-32.0; -1.3)		<0.001
WDT (°C)	8.7 (2.0; 16.5)	6.5 (1.7; 13.0)	10.2 (2.0; 18.9)	13.6 (2.6; 18.5)		<<0.001
QST: Z-scores ^c						
CDT (Z-score)	-0.4 (-1.9; 1.9)	-0.1 (-2.0; 1.5)	-1.1 (-3.9; 1.4)	-1.6 (-4.3; 1.2)		<0.001
WDT (Z-score)	-0.6 (-2.5; 1.5)	-0.5 (-1.9; 1.8)	-1.2 (-2.9; 1.5)	-1.7 (-2.8; 1.6)		<<0.001
PCS	7.0 (0.0; 31.0)	7.0 (0.0; 32.0)	11.0 (0.0; 41.0)	16.0 (0.0; 51.0)		<0.001
PCS Rumination	2.0 (0.0; 10.0)	2.0 (0.0; 10.0)	4.0 (0.0; 16.0)	5.0 (0.0; 16.0)		<0.001
PCS Magnification	2.0 (0.0; 7.0)	2.0 (0.0; 7.0)	3.0 (0.0; 8.0)	3.0 (0.0; 12.0)		0.002
PCS Helplessness	2.0 (0.0; 14.0)	3.0 (0.0; 16.0)	5.0 (0.0; 19.0)	7.0 (0.0; 23.0)		<0.001

Note: Descriptive statistics: median (minimum; maximum values) for continuous variables, absolute and relative frequencies for categorical variables.

Abbreviations: BMI, body mass index; DM, patients with diabetes without polyneuropathy; GPCS, Graded Chronic Pain Scale; HbA1c, Glycosylated haemoglobin; HC, non-diabetic healthy controls; MRC, Medical Research Council scale (range 0–5 in every muscle group tested); mTCNS, modified Toronto Clinical Neuropathy Score; NA, not attributable; nDSPN, Pain-free Diabetic distal Symmetrical sensory-motor Polyneuropathy (NRS 0–3); NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory; ODSS, Overall Disability Sum Score; PCS, Pain Catastrophizing Scale; pDSPN, Painful Diabetic distal Symmetrical sensory-motor Polyneuropathy (NRS ≥4); QST, Quantitative Sensory Testing of thermal modalities performed on the dorsum of the foot.

^ap-value of non-parametric Mann–Whitney test for continuous variables, p-value of Chi-square test for categorical variables (only nDSPN and pDSPN are compared in both cases); significant p-values appear in bold type.

^bSignificant difference in post hoc tests after Bonferroni's correction for multiple comparisons <<0.001 = <10⁻⁶.

^cQST testing for thermal thresholds is available from 66.5% of individuals included in this study. Besides basic threshold values (in °C), the QST data are also expressed as the Z-scores showing how many standard deviations below or above the population mean a raw score is, when using the normal values published by Magerl et al. (2010).

TABLE 2 Summary statistics of psychological tests for symptoms of depression and anxiety

Psychological tests	Study populations				Comparison of nDSPN and pDSPN groups (<i>p</i>) ^a	
	HC (<i>n</i> = 71)	DM (<i>n</i> = 50)	nDSPN (<i>n</i> = 311)	pDSPN (<i>n</i> = 347)		
BDI II: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	5.0 (0.0–24.0); 0.0; 14.0; 17.0	8.0 (0.0–20.0); 1.0; 15.0; 20.0	8.0 (0.0–36.0); 0.0; 17.0; 21.0	11.0 (0.0–42.0); 2.0; 25.0; 30.0	<<0.001	
Abnormality (>14): <i>n</i> (%)	5 (7.0)	6 (12.0)	49 (15.7)	124 (35.7)	<<0.001	
Abnormality (>17): <i>n</i> (%)	2 (2.8)	4 (8.0)	27 (8.7)	90 (25.9)	<<0.001	
STAI-Y1: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	35.0 (20.0–54.0); 23.0; 43.0; 46.0	35.0 (24.0–54.0); 26.0; 47.0; 50.0	35.0 (20.0–66.0); 22.0; 48.0; 53.0	39.0 (20.0–72.0); 23.0; 52.0; 58.0	<0.001	
Abnormality (>43): (%)	7 (9.9)	7 (1.0)	63 (20.3)	110 (31.7)	<0.001	
Abnormality (>46): (%)	2 (2.8)	5 (10.0)	46 (14.8)	73 (21.0)	0.038	
STAI-Y2: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	33.0 (20.0–50.0); 23.0; 42.0; 46.0	35.0 (25.0–60.0); 26.0; 47.0; 53.0	36.0 (20.0–66.0); 22.0; 50.0; 55.0	40.0 (20.0–70.0); 23.0; 55.0; 58.0	<0.001	
Abnormality (>43): (%)	7 (9.9)	9 (18.0)	75 (24.1)	110 (37.5)	0.031	
Abnormality (>46): (%)	2 (2.8)	5 (10.0)	52 (16.7)	96 (27.7)	<0.001	
HADS-A: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	2.0 (0.0–9.0); 0.0; 7.0; 7.0	4.0 (1.0–10.0); 1.0; 8.5; 9.0	5.0 (0.0–16.0); 0.0; 12.0; 14.0	6.05 (0.0–16.0); 0.0; 12.5; 14.0	0.009	
Abnormality (>7): <i>n</i> (%)	1 (1.4)	7 (14.0)	78 (25.1)	129 (37.2)	<0.001	
Abnormality (>8): <i>n</i> (%)	1 (1.4)	5 (10.0)	55 (17.7)	107 (30.8)	<0.001	
HADS-D: median (min–max.); 5th; 90th; 95th percentiles	1.0 (0.0–9.0); 0.0; 7.0; 7.0	2.0 (1.0–10.0); 1.0; 8.0; 8.0	4.0 (0.0–16.0); 0.0; 9.0; 14.0	6.0 (0.0–17.0); 1.0; 11.5; 15.0	0.004	
Abnormality (>7): <i>n</i> (%)	1 (1.4)	7 (14.0)	53 (17.0)	126 (36.3)	<<0.001	
Abnormality (>8): <i>n</i> (%)	1 (1.4)	2 (4.0)	33 (10.6)	98 (28.2)	<<0.001	
Abnormal ^b HADS-A/HADS-D: <i>n</i> (%):						
Either/or:	1 (1.4)	10 (20.0)	98 (31.5)	183 (52.7)	<<0.001	
Both:	0 (0.0)	4 (8.0)	33 (10.6)	73 (21.0)	<<<0.001	
Abnormal ^b BDI II/ HADS-D: <i>n</i> (%):						
Either/or:	5 (7.0)	11 (22.0)	76 (24.4)	162 (46.7)	<<<0.001	
Both:	0 (0.0)	2 (4.0)	25 (8.0)	73 (21.0)	<<<0.001	
Abnormal ^b STAI-Y1/ Y2/HADS-A: <i>n</i> (%):						
Any:	10 (14.1)	15 (30.0)	138 (44.4)	210 (60.5)	<0.001	
All:	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.0)	63 (18.2)	0.003	
Abnormal ^b STAIY1/Y2/HADS-D/HADS-A/BDI-II: <i>n</i> (%):						
Any:	11 (15.5)	17 (34.0)	170 (54.7)	225 (64.8)	0.008	
All:	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (9.3)	55 (15.9)	0.01	

Note: Abbreviation: BDI-II, Beck Depression Inventory—II; DM, patients with diabetes without polyneuropathy; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale—Anxiety; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale—Depression; HC, non-diabetic healthy controls; nDSPN, Pain-free Diabetic distal Symmetrical sensory-motor Polynuropathy (NRS 0–3); pDSPN, Painful Diabetic distal Symmetrical sensory-motor Polyneuropathy (NRS ≥4); STAI-Y1, State-Trait Anxiety Inventory—State; STAI-Y2, State-Trait Anxiety Inventory—Trait.

^a*p*-value of non-parametric Mann–Whitney test for continuous variables, *p*-value of Chi-square test for categorical variables (only nDSPN and pDSPN are compared in both cases); significant *p*-values appear in bold type.

^bAbnormal values were defined using the 90th percentile established in healthy individuals as cut-off values <0.001 = <10^{−6}; <<0.001 = <10^{−30}.

TABLE 3 Demographics and summary statistics of psychological tests for symptoms of depression and anxiety in age- and sex-matched groups

Demographics	Study populations				Comparison of all groups (<i>p</i>) [†]
	HC (<i>n</i> = 50)	DM (<i>n</i> = 50)	nDSPN (<i>n</i> = 50)	pDSPN (<i>n</i> = 50)	
Age (years): median (min–max)	60.8 (26.3–86.0)	61.5 (22.4–85.9)	61.9 (21.4–86.7)	61.0 (23.9–85.6)	0.7578
Sex (male): <i>n</i> (%)	22 (44.0)	22 (44.0)	22 (44.0)	22 (44.0)	1.000
BMI: median (min–max)	24.7 (17.5–36.5) ^a	28.1 (17.7–42.0) ^b	28.7 (20.6–46.1) ^b	29.3 (18.6–49.9) ^b	<0.001
Psychological tests					
BDI II: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	5.0 (0.0–24.0); 0.0; 14.0; 17.0 ^a	8.0 (0.0–20.0); 1.0; 15.0; 20.0 ^a	8.0 (0.0–36.0); 0.0; 15.0; 21.0 ^a	12.0 (2.0–33.0); 4.0; 24.0; 27.0 ^b	<0.001
Abnormality (>14): <i>n</i> (%)	3 (6.0) ^a	6 (12.0) ^a	6 (12.0) ^a	16 (32.0) ^b	0.002
Abnormality (>17): <i>n</i> (%)	2 (4.0) ^a	4 (8.0) ^a	4 (8.0) ^a	12 (24.0) ^b	0.007
STAI-Y1: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	36.0 (20.0–54.0); 23.0; 44.0; 46.0 ^a	35.0 (24.0–54.0); 26.0; 47.0; 50.0 ^a	36.0 (22.0–63.0); 24.0; 49.5; 53.0 ^{ab}	41.0 (23.0–60.0); 27.0; 50.5; 57.0 ^b	0.006
Abnormality (>43): (%)	5 (10.0) ^a	7 (14.0) ^a	11 (22.0) ^a	20 (40.0) ^b	0.001
Abnormality (>46): (%)	1 (2.0) ^a	5 (10.0) ^b	8 (16.0) ^b	14 (28.0) ^c	0.002
STAI-Y2: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	33.0 (23.0–53.0); 24.0; 41.0; 46.0 ^a	35.0 (25.0–60.0); 26.0; 47.0; 53.0 ^a	37.5 (23.0–63.0); 25.0; 50.0; 51.0 ^a	43.0 (27.0–61.0); 28.0; 54.5; 58.0 ^b	<0.001
Abnormality (>43): (%)	4 (8.0) ^a	9 (18.0) ^b	13 (26.0) ^b	23 (46.0) ^c	<0.001
Abnormality (>46): (%)	2 (4.0) ^a	5 (10.0) ^a	7 (14.0) ^a	15 (30.0) ^b	0.002
HADS-A: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	2.0 (0.0–7.0); 1.0; 7.0; 7.0 ^a	4.0 (1.0–10.0); 1.0; 8.5; 9.0 ^b	4.0 (0.0–14.0); 0.0; 8.0; 13.0 ^{ab}	6.5 (0.0–16.0); 0.0; 13.0; 14.0 ^c	<0.001
Abnormality (>7): <i>n</i> (%)	0 (0.0) ^a	7 (14.0) ^b	6 (12.0) ^b	19 (38.0) ^c	<0.001
Abnormality (>8): <i>n</i> (%)	0 (0.0) ^a	5 (10.0) ^b	4 (8.0) ^b	18 (36.0) ^c	<0.001
HADS-D: median (min–max); 5th; 90th; 95th percentiles	1.0 (0.0–7.0); 0.0; 7.0; 7.0 ^a	2.0 (1.0–10.0); 1.0; 8.0; 8.0 ^b	4.0 (0.0–14.0); 1.0; 8.0; 8.0 ^{bc}	6.0 (0.0–17.0); 0.0; 14.0; 17.0 ^c	<0.001
Abnormality (>7): <i>n</i> (%)	0 (0.0) ^a	7 (14.0) ^b	7 (14.0) ^b	20 (40.0) ^c	<0.001
Abnormality (>8): <i>n</i> (%)	0 (0.0) ^a	2 (4.0) ^b	2 (4.0) ^b	16 (32.0) ^c	<<0.001
Abnormal HADS-A (>7)/HADS-D (>7): <i>n</i> (%):					
Either/or:	0 (0.0) ^a	10 (20.0) ^b	10 (20.0) ^b	27 (54.0) ^c	<<0.001
Both:	0 (0.0) ^a	4 (8.0) ^a	3 (6.0) ^a	12 (24.0) ^b	<0.001
Abnormal HADS-A (>8)/HADS-D (>8): <i>n</i> (%):					
Either/or:	0 (0.0) ^a	7 (14.0) ^b	5 (10.0) ^b	23 (46.0) ^c	<<0.001
Both:	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	1 (2.0) ^a	11 (22.0) ^b	<0.001
Abnormal BDI-II (>14)/HADS-D (>7): <i>n</i> (%):					
Either/or:	3 (6.0) ^a	11 (22.0) ^b	10 (20.0) ^b	25 (50.0) ^c	<0.001
Both:	0 (0.0) ^a	2 (4.0) ^a	3 (6.0) ^a	11 (22.0) ^b	<0.001
Abnormal BDI-II (>17) HADS-D (>8): <i>n</i> (%):					
Either/or:	2 (4.0) ^a	6 (12.0) ^a	6 (12.0) ^a	20 (40.0) ^b	<0.001
Both:	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	8 (16.0) ^b	<0.001
Abnormal STAI-Y1 (>43)/Y2 (>43)/HADS-A (>7): <i>n</i> (%):					
Any:	7 (14.0) ^a	15 (30.0) ^b	21 (42.0) ^b	33 (66.0) ^c	<0.001
All:	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	2 (4.0) ^a	11 (22.0) ^b	<0.001
Abnormal STAI-Y1 (>46)/Y2 (>46)/HADS-A (>8): <i>n</i> (%):					

TABLE 3 (Continued)

Demographics	Study populations				Comparison of all groups (p) [†]
	HC ($n = 50$)	DM ($n = 50$)	nDSPN ($n = 50$)	pDSPN ($n = 50$)	
Any:	2 (4.0) ^a	11 (22.0) ^b	13 (26.0) ^b	23 (46.0) ^c	<0.001
All:	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	1 (2.0) ^a	9 (18.0) ^b	<0.001
Abnormal STAI-Y1 (>43)/Y2 (>43)/HADS-D (>7)/HADS-A (>7)/BDI-II (>14): n (%):					
Any:	8 (16.0) ^a	17 (34.0) ^b	24 (48.0) ^b	38 (76.0) ^c	<<0.001
All:	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	2 (4.0) ^a	5 (10.0) ^a	0.02
Abnormal STAI-Y1 (>46)/ 2 (>46)/HADS-D (>8)/HADS-A (>8)/BDI-II (>17): n (%):					
Any:	3 (6.0) ^a	11 (22.0) ^b	14 (28.0) ^b	27 (54.0) ^c	<0.001
All:	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	4 (8.0) ^b	0.007

Note: Post hoc tests: a, b, c; (the same letters mark values of categories within a given row denoting groups that do not differ significantly) $<<0.001 = <10^{-6}$.

Abbreviations: BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BMI, BMI, body mass index; DM group, Patients with diabetes without polyneuropathy; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; HC group, non-diabetic healthy controls; nDSPN, Pain-free Diabetic distal Symmetrical sensory-motor Polyneuropathy (NRS = 0); pDSPN, Painful Diabetic distal Symmetrical sensory-motor Polyneuropathy (NRS ≥ 4); STAI-Y1, State-Trait Anxiety Inventory—State; STAI-Y2, State-Trait Anxiety Inventory—Trait.

[†] p -value represents the comparison of all groups (Kruskal–Wallis test for continuous variables and chi-square test for categorical variables); significant p -values appear in bold type.

STAI-Y2 (Table S1). The values of HADS-D in nDSPN and HADS-A in DM were significantly higher than those for HC (Table 3; Figure 2).

In terms of the proportion of any abnormality in any test reflecting symptoms of depression (HADS-D or BDI-II), anxiety symptoms (STAI-Y1 or STAI-Y2 or HADS-A), or any symptoms of depression or anxiety, a significantly higher proportion of abnormal values appeared in pDSPN than in all other groups. Similarly, the nDSPN and DM group exhibited a significantly higher proportion of abnormal values than HC (Table 3) when combinations of any anxiety, any depression or any anxiety/depression tests were undertaken.

3.5 | Relationships between symptoms of anxiety and depression (as outcomes) and independent variables in pDSPN patients

The results obtained in the uncorrected pDSPN group ($n = 347$) are summarized in Table S3a (for continuous variables) and 3b (for categorical variables). HADS-D, BDI-II, HADS-A and STAI-Y2 correlated negatively with age at a significant level (Table S3a). Higher values from all the psychological tests were significantly associated with female sex. STAI-Y2 values were weakly associated with education level, with higher values for the secondary education level and lower at the primary education level ($p = 0.04$; Table S3b). Several other parameters reflecting neuropathy severity and disability, pain intensity and its characteristics correlated significantly with at least some of scores reflecting depressive and anxiety symptoms

(Table S3a,b). Most of these correlations, however, were only weak, although significant.

3.6 | Multiple regression analysis

Multiple regression analyses were subsequently performed to examine the functional relationships between emotional distress and independent variables based on the data from corrected age- and sex-adjusted groups. Variables associated with symptoms of depression and anxiety at $p < 0.1$ were obtained by univariate analyses in the pDSPN group (Table S3a,b) and in the pooled 200 subjects made up of 50 age- and sex-adjusted individuals from each study subgroup (summarized results of univariate analyses in pooled 200 subjects appear in Table S4a,b) were included into multiple regression statistical models for anxiety (HADS-A, STAI-Y1 and Y2) and depression (BDI-II and HADS-D) (Tables 4–6).

In the depression models, the final regression revealed that 30.4% (R^2) of the variance in HADS-D score could be accounted for by mean pain intensity ($\beta = 0.145$; $p = 0.032$), diabetes type 2 ($\beta = 0.294$; $p < 0.001$) and PCS magnification score ($\beta = 0.282$; $p < 0.001$). Similarly, 27.9% of the variance in BDI-II could be accounted for by mean pain intensity ($\beta = 0.287$; $p < 0.001$), female sex ($\beta = 0.191$; $p = 0.009$), age ($\beta = -0.144$; $p = 0.046$) and PCS magnification score ($\beta = 0.291$; $p < 0.001$; Table 4). Alternative models for both depression tests could be created with mean pain intensity replaced by mTCNS summed score, resulting in similar R^2 values for HADS-D (0.304) and BDI-II (0.289; Table 5).

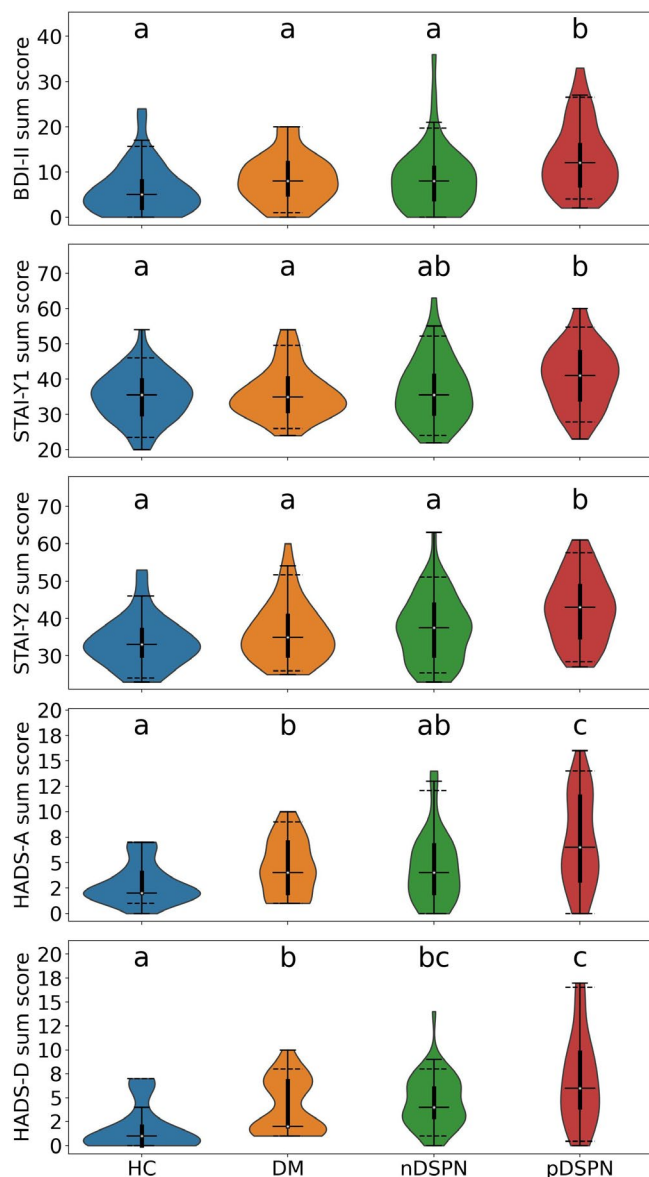


FIGURE 2 Violin plots of scores for symptoms of depression and anxiety in the groups of healthy volunteers and diabetic patients. Violin plots of scores for symptoms of depression and anxiety with internal boxplots expressing median, quartiles, 5th and 95th percentiles and minimum-maximum values in groups of healthy volunteers and diabetic patients. The p -value of the comparison between all the groups (Kruskal–Wallis test) reached <0.001 for all tests with the exception of STAI-Y1 ($p = 0.006$). Differences between individual groups were calculated using post hoc tests and are expressed as the letters a, b, c; the same letters mark values of categories within a given row, denoting groups that are not mutually statistically different. HC group, Non-diabetic healthy controls; DM group, Patients with diabetes without PNP; nDSPN, Pain-free diabetic distal symmetrical polyneuropathy; pDSPN, Painful diabetic distal symmetrical polyneuropathy; BDI-II, Beck Depression Inventory - II; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression; STAI-Y1, State-Trait Anxiety Inventory - State; STAI-Y2, State-Trait Anxiety Inventory - Trait

The final regression for anxiety models revealed that 20% of the variance in the HADS-A score could be accounted for by mean pain intensity ($\beta = 0.243$; $p = 0.001$), T2DM ($\beta = 0.160$; $p = 0.021$) and PCS magnification score ($\beta = 0.197$; $p = 0.005$). Similarly, 12.2% of the variance in STAI-Y1 could be accounted for by mean pain intensity ($\beta = 0.168$; $p = 0.029$), female sex ($\beta = 0.129$; $p = 0.057$) and any clinical sensory disturbance ($\beta = 0.216$; $p = 0.006$). Finally, 21% of the variance in STAI-Y2 could be accounted for by mean pain intensity ($\beta = 0.249$; $p < 0.001$), female sex ($\beta = 0.182$; $p = 0.005$), PCS magnification score ($\beta = 0.185$; $p = 0.008$) and BMI ($\beta = 0.165$; $p = 0.013$; Table 6).

The same multiple regression analyses based on data from uncorrected groups of study subjects showed similar, but less significant and conclusive results (not shown).

Furthermore, we performed the same multiple regression analysis in three age- and sex-adjusted diabetic subgroups (50 patients each), that is without non-diabetic controls (two alternative models for depression—Tables S5a,b, and one for anxiety—Table S5c). The results were very similar to those obtained with non-diabetic controls included, with some minor differences. In contrast to the original multiple regression analysis, in this alternative model, both microvascular complications and mMRC had a significant impact on HADS-D, while age no longer contributed significantly to the depression.

4 | DISCUSSION

In contrast to most previous studies, which included only pain-suffering DSPN patients, largely with moderate-to-severe pain, this study evaluated the prevalence and risk factors for depression and anxiety in a large and well-defined group of pDSPN patients, including those with mild pain and in direct comparison with diabetic patients with nDSPN, without DSPN and healthy controls. The study disclosed a high prevalence of the symptoms of depression and anxiety in diabetic patients, predominantly in those with painful polyneuropathy. Severity of pain and its cognitive processing (catastrophic thinking), together with lower age, female sex, the presence of T2DM and the severity of polyneuropathy were demonstrated herein as the most important factors contributing to emotional distress in diabetic patients and non-diabetic healthy controls.

4.1 | Prevalence of depression and anxiety

The prevalence of affective distress estimated in neuropathic pain conditions by previous studies stands at around

	HADS-D			BDI II		
R square (R^2)	0.288 (0.537)			0.279 (0.528)		
ANOVA (whole model significance)	<0.001			<0.001		
F	26.2			13.6		
	Beta	p	VIF	Beta	p	VIF
Constant (intercept)	0.905	0.052		4.965	0.041	
Age				-0.144	0.046	1.009
Female sex				0.191	0.009	1.008
Diabetes type II	0.294	<0.001	1.154			
Mean pain intensity (previous week)	0.145	0.032	1.230	0.287	<0.001	1.146
PCS magnification	0.282	<0.001	1.174	0.291	<0.001	1.148

Note: Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BDI-II, Beck Depression Inventory—II; beta, standardized beta coefficients (regression weights); F, overall significance of the regression model; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale—Depression; mTCNS, modified Toronto Clinical Neuropathy Score; PCS, Pain Catastrophizing Scale; R squared, coefficient of determination (the proportion of the variance in the dependent variable that is predictable from independent variable(s); VIF, variance inflation factor.

^aMultiple regression analysis of particular tests reflecting depression or anxiety (dependent variables) and selected categorical and continuous independent variables in age- and sex-matched groups of patients/controls (50 individuals each).

TABLE 4 Multiple regression analysis of depression tests^a

	HADS-D			BDI II		
R square (R^2)	0.304 (0.551)			0.289 (0.538)		
ANOVA (whole model significance)	<0.001			<0.001		
F	28.4			14.4		
	Beta	p	VIF	Beta	p	VIF
Constant (intercept)	1.015	0.029		5.331	0.027	
Age				-0.147	0.042	1.009
Female sex				0.200	0.006	1.009
Diabetes type II	0.287	<0.001	1.132			
mTCNS symptoms (sum score)	0.205	0.003	1.270	0.316	<0.001	1.209
PCS magnification	0.252	<0.001	1.232	0.263	0.001	1.208

Note: Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BDI-II, Beck Depression Inventory—II; beta, standardized beta coefficients (regression weights); F, overall significance of the regression model; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale—Depression; mTCNS, modified Toronto Clinical Neuropathy Score; PCS, Pain Catastrophizing Scale; R squared, coefficient of determination (the proportion of the variance in the dependent variable that is predictable from independent variable(s); VIF, variance inflation factor.

^aMultiple regression analysis of particular tests reflecting depression or anxiety (dependent variables) and selected categorical and continuous independent variables in age- and sex-matched groups of patients/controls (50 individuals each).

TABLE 5 Multiple regression analysis of depression tests—alternative model^a

40%–50% for depression (Gureje et al., 1998) and 25%–29% for anxiety (Turk et al., 2010). Selvarajah et al., (2014) in a cohort of 142 patients with pDSPN disclosed significantly higher prevalence of affective distress (51.4%, Selvarajah et al., 2014) than the contemporaneous reported prevalence of mood disorders and affective distress in patients

with diabetes including painful neuropathy individuals (32.0% for anxiety; 22.4% for depression; Collins et al., 2009) and reported a frequent coexistence of symptoms of depression and anxiety (Selvarajah et al., 2014). The results herein are quite closely comparable with both these studies. The use of a wider battery of questionnaires in the

TABLE 6 Multiple regression analysis of anxiety tests^a

	HADS-A			STAI-Y1			STAI-Y2		
<i>R</i> square (<i>R</i> ²)	0.200 (0.447)			0.122 (0.349)			0.210 (0.458)		
ANOVA (whole model significance)	<0.001			<0.001			<0.001		
<i>F</i>	16.2			9.0			12.9		
	Beta	<i>p</i>	VIF	Beta	<i>p</i>	VIF	Beta	<i>p</i>	VIF
Constant (intercept)	2.406	<0.001		37.839	<0.001		31.7	<0.001	
Female sex				0.129	0.057	1.005	0.182	0.005	1.006
Diabetes type II	0.160	0.021	1.154						
Mean pain intensity (previous week)	0.243	0.001	1.230	0.168	0.029	1.309	0.249	<0.001	1.151
PCS magnification	0.197	0.005	1.174				0.185	0.008	1.172
BMI							0.165	0.013	1.047
Any clinical sensory disturbance				0.216	0.006	1.314			

Note: Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BDI-II, Beck Depression Inventory—II; beta, standardized beta coefficients (regression weights); BMI, body mass index; *F*, overall significance of the regression model; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale—Anxiety; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale—Depression; mTCNS, modified Toronto Clinical Neuropathy Score; PCS, Pain Catastrophizing Scale; *R* squared, coefficient of determination (the proportion of the variance in the dependent variable that is predictable from independent variable(s)); STAI-Y1, State-Trait Anxiety Inventory—State; STAI-Y2, State-Trait Anxiety Inventory—Trait; VIF, variance inflation factor.

^aMultiple regression analysis of particular tests reflecting depression or anxiety (dependent variables) and selected categorical and continuous independent variables in age- and sex-matched groups of patients/controls (50 individuals each).

study herein even increased the proportion of pDSPN patients with signs of depression (to 46.7%) and anxiety (to 60.5%) and signs of any emotional distress to 64.8%. The proportion of nDSPN and DM patients with symptoms of anxiety reported herein (44.4% and 30.0%) or depression (24.4% and 22.0%) was significantly lower than those of pDSPN patients, but higher compared with healthy controls (14.1% and 7.0%). The presence of symptoms of anxiety or depression even in some healthy controls is not surprising considering the inclusion/exclusion criteria: for our study the controls and patients from all study groups were recruited regardless their previous contacts with psychiatry or psychology and/or current or previous presence of some depressive or anxiety symptoms. The prevalence of patients reporting some depression or anxiety symptoms in our settings is fully in line with previously reported positivity of particular questionnaires observed in general population (Ptáček et al., 2016; Stein et al., 2017).

4.2 | Risk factors for anxiety and depression

Previous studies of chronic pain have reported an association between emotional distress and several risk factors such as female sex, lower age, pre-existing mood disorders, lower socio-economic status, fewer social contacts, longer duration of pain, greater pain intensity and

disability status, the influence of illness beliefs and pain-coping mechanisms (McCracken et al., 2004; Ohayon & Schatzberg, 2010). Unfortunately, some of these factors have also been described as risk factors for anxiety and depression beyond any chronic neuropathic pain context, so interpretation of causality is difficult (Raputova et al., 2017; Spallone & Greco, 2013). Current published knowledge of what contributes to emotional distress in pDSPN thus remains very limited (Selvarajah et al., 2014). To date, diabetes factors reported to be associated with emotional distress include the following: poor glycaemia control, duration of diabetes and the presence of diabetes complications (de Groot et al., 2001). Only few reports have considered the combined influence of both diabetes and pDSPN on emotional distress (Davies et al., 2006; Galer et al., 2000) as appears herein. This contribution confirms the importance of certain previously reported risk factors in emotional distress—female sex, lower age, severity of pain, severity of neuropathy and disability, catastrophic thinking and level of education. Some of these factors, however, contribute more to pain than to depression and anxiety; the exact mechanism of emotional distress is probably complex and certainly not fully understood. Chronic neuropathic pain in diabetic patients proved to be the predominant factor contributing to emotional distress.

Socioeconomic factors have been reported as contributing significantly to emotional distress in pain-suffering diabetic neuropathy patients (Selvarajah et al., 2014),

but the current study revealed only a weak association between education and anxiety in this subset of diabetic patients. This discrepancy may reflect the low transferability of these effects among different socioeconomic backgrounds.

Also confirmed herein is the influence of diabetes upon emotional distress in diabetic patients independent of pain, in the form of the presence of type 2 DM, but the mechanism remains unclear. The presence of diabetes mellitus irrespective of type in the analysis that included age- and sex-adjusted non-diabetic controls has not been found as an independent significant contributor to depression or anxiety. This study was unable to confirm any association between certain factors related to diabetes (such as duration, degree of control, presence of micro- and macrovascular complications, comorbidities) and emotional distress, either in pain-suffering polyneuropathy patients or diabetic patients in general, which have been reported in some previous studies (with the only exception of microvascular complications related to HADS-D score—Table S5a).

Severity of neuropathy has recently been described as closely associated with the presence and severity of pain in pDSPN (Raputova et al., 2017; Themistocleous et al., 2016), but the current study showed that it may contribute especially to symptoms of depression independent of pain in DSPN patients.

4.3 | Depression versus anxiety

Despite a wide overlap in the symptoms of depression and anxiety in painful diabetic neuropathy and in diabetic patients in general, partly different mechanisms and risk factors have been subject of speculation. Selvarajah et al. found that being single, unemployed or early retired, with shorter duration of diabetes and fewer diabetic microvascular complications were associated with greater anxiety symptom scores but not scores quantifying symptoms of depression. Furthermore, greater self-reported pain intensity was more strongly associated with anxiety symptoms than with scores for symptom of depression. Conversely, more severe greater quality-of-life impairment was associated with higher scores for symptoms of depression. The design of Selvarajah's study, performed only in pain-suffering DSPN patients, however, has not enabled determination of whether these factors contribute directly to emotional distress or primarily to neuropathic pain (Selvarajah et al., 2014). In the current study, some differences emerged between the proportion of abnormalities reflecting symptoms of depression and anxiety (with a higher proportion for anxiety (60.5% vs. 46.7%), but with a wide overlap. There were also differences between the presence and degree of correlation between contributing

factors and the depression and anxiety scores assessed, but it is not possible to come to any conclusion regarding different mechanisms of development for anxiety and depression in painful diabetic neuropathy in the light of the findings herein.

4.4 | Affective state versus cognitive-interpretative process

The reciprocal relationship between affective state and cognitive-interpretative processes resulting in respondent conditioning is widely described in the chronic pain literature (Vlaeyen et al., 1995). Pain catastrophizing is generally viewed as an important cognitive factor that develops with chronic pain (Muris et al., 2007), and pain catastrophizing and emotional distress may act as prognostic indicators for pain and disability (Bergbom et al., 2011). Research into how these variables interact within individuals and over time is at an early stage (Bergbom et al., 2011). There are reports that an inverse relationship exists between positive personality traits and protection against pain perception and pain catastrophizing (Pulvers & Hood, 2013), while other authors differentiate between personality and temperament correlates of pain catastrophizing (Muris et al., 2007), or distinguish state and trait characteristics of PCS (Dumenci et al., 2020) in similar fashion to STAI-Y focused on anxiety. It is confirmed herein that catastrophic thinking as evaluated by PCS, is a powerful contributor to emotional distress not only in pain-suffering diabetic patients, but at least partly independently of the presence and severity of pain in diabetic patients as well. It may be posited that the trait or personality components of catastrophic thinking play a role in development of symptoms of depression and anxiety in individuals with non-pain conditions or vice versa, but this requires further research.

4.5 | Responses to treatment

According to the literature, treating pain aggressively is a possible means of alleviating mood disorders in patients with pDSPN (Fishbain et al., 2010). This contradicts other findings that suggest that this simple approach is complicated by other factors that contribute independently to emotional distress in pDSPN (Selvarajah et al., 2014). Restricting the focus to pharmacological treatments that are often ineffective can prove harmful, especially when this approach occludes other potential goals. The current study was unable to confirm, that patients, responding well to analgesic therapy displayed any different frequency or severity of emotional distress from those with inadequate response to therapy. Such findings favour the hypothesis

that at least some factors contributing to the development and severity of anxiety and depression could have independent influence upon emotional distress in patients with painful diabetic polyneuropathy.

5 | LIMITATIONS

Limitations of this study include the inadequate sample size of the DM group, which did not allow us to examine in detail the independent influence upon emotional distress of different aspects of diabetes mellitus.

The comparability of studies based on psychological questionnaires is debateable, since these tests are prone to several biases. The results are dependent on the method of administration and/or the criteria that define 'abnormality' (Fried, 2017). We are aware that using more tests to reflect symptoms of depression and anxiety increases the sensitivity of this battery but decreases specificity for the detection of emotional distress.

6 | CONCLUSION

This study draws attention to a very high prevalence of symptoms of depression and anxiety symptoms not only in patients with painful diabetic polyneuropathy, but also in diabetic patients without pain. In addition to the severity of neuropathic pain and its cognitive processing, it disclosed demographic factors (lower age, female sex), the presence of type 2 diabetes mellitus and the severity of diabetic polyneuropathy as contributors to emotional distress independent of pain in diabetic patients and age- and sex-adjusted non-diabetic healthy controls.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Jan Valosek for his help with the graph and Tony Long (Carsphairn, Scotland), who helped work up the English. This work was supported by the Central European Institute of Technology project ref. CZ.1.05/1.1.00/02.0068 from the European Regional Development Fund, by Specific Research project ref. MUNI/A/1600/2020 provided by Masaryk University Brno, by the Ministry of Health of the Czech Republic project for conceptual development in research organizations, ref. no. 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic) and by the European Commission (602133-ncRNAPain). The nine authors of this publication are members of the European Reference Network for Neuromuscular Diseases—Project ID No 870177.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors has any conflict of interest to declare.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

D.K. and A.R. contributed equally to the paper; they researched data and reviewed/edited the manuscripts. J.R., B.A., I.S., J.Bel., J.O., P.W., G.H., M.K., R.M., V.P., E.E. and M.F. researched data, discussed the results and commented on the manuscript. E.K.N. and R.N.M. contributed to the design of the study and interpretation of the psychological questionnaires and reviewed/edited the manuscript. M.H. planned the statistical evaluation and carried out part of the statistical analysis, discussed the results and commented on the manuscript, C.S., N.U. and F.B. researched data and reviewed/edited the manuscript. J.B. and E.V. contributed to the design of the study and wrote the original manuscript, E.V. also contributed to the statistical analysis. E.V. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

ORCID

Aneta Rajdova  <https://orcid.org/0000-0002-5369-9543>

Blanka Adamova  <https://orcid.org/0000-0001-8035-2687>

Iva Srotova  <https://orcid.org/0000-0003-3912-4927>

Magda Horakova  <https://orcid.org/0000-0003-3317-2661>

Edvard Ehler  <https://orcid.org/0000-0002-0595-7712>

Nurcan Üçeyler  <https://orcid.org/0000-0001-6973-6428>

Claudia Sommer  <https://orcid.org/0000-0002-7064-5002>

Josef Bednarik  <https://orcid.org/0000-0001-7420-2383>

Eva Vlckova  <https://orcid.org/0000-0003-2322-5539>

REFERENCES

- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 36, 67–74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
- Aslam, A., Singh, J., & Rajbhandari, S. M. (2014). The impact of painful diabetic neuropathy on quality of life: An observational study. *Diabetes & Primary Care*, 16, 212–219.
- Bai, J.-W., Lovblom, L. E., Cardinez, M., Weisman, A., Farooqi, M. A., Halpern, E. M., Boulet, G., Eldelekli, D., Lovshin, J. A., Lytvyn, Y., Keenan, H. A., Brent, M. H., Paul, N., Bril, V., Cherney, D. Z. I., & Perkins, B. A. (2017). Neuropathy and presence of emotional distress and depression in longstanding diabetes: Results from the Canadian study of longevity in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31, 1318–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.002>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *BDI-II: Manual for the beck depression inventory* (2nd ed.). Psychological Corporation.
- Bergbom, S., Boersma, K., Overmeer, T., & Linton, S. J. (2011). Relationship among pain catastrophizing, depressed mood, and outcomes across physical therapy treatments. *Physical Therapy*, 91, 754–764. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100136>

- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., & Boureau, F. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024>
- Bril, V., Tomioka, S., Buchanan, R. A., Perkins, B. A., & mTCNS Study Group. (2009). Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic Medicine*, 26, 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02667.x>
- Collins, M. M., Corcoran, P., & Perry, I. J. (2009). Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabetic Medicine*, 26, 153–161. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02648.x>
- Davies, M., Brophy, S., Williams, R., & Taylor, A. (2006). The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 1518–1522. <https://doi.org/10.2337/dc05-2228>
- de Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 63, 619–630. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00015>
- Dumenci, L., Kroenke, K., Keefe, F. J., Ang, D. C., Slover, J., Perera, R. A., & Riddle, D. L. (2020). Disentangling trait versus state characteristics of the Pain Catastrophizing Scale and the PHQ-8 Depression Scale. *European Journal of Pain*, 24, 1624–1634. <https://doi.org/10.1002/ejp.1619>
- European Medicines Agency. (2007). *Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-medicinalproducts-intended-treatment-neuropathic-pain_en.pdf
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R.-D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157, 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Fishbain, D. A., Cole, B., Lewis, J. E., & Gao, J. (2010). What is the evidence for chronic pain being etiologically associated with the DSM-IV category of sleep disorder due to a general medical condition? A structured evidence-based review. *Pain Medicine*, 11, 158–179. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00706.x>
- Fried, E. I. (2017). The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *Journal of Affective Disorders*, 208, 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>
- Galer, B. S., Ganas, A., & Jensen, M. P. (2000). Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 47, 123–128. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(99\)00112-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(99)00112-6)
- Gureje, O., Von Korff, M., Simon, G. E., & Gater, R. (1998). Persistent pain and well-being: A World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*, 280(2), 147–151. <https://doi.org/10.1001/jama.280.2.147>
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—A review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*, 42, 17–41. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00216-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00216-4)
- Lustman, P. J., Anderson, R. J., Freedland, K. E., de Groot, M., Carney, R. M., & Clouse, R. E. (2000). Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, 23, 934–942. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.934>
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R. D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151, 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.026>
- McCracken, L. M., Vowles, K. E., & Eccleston, C. (2004). Acceptance of chronic pain: Component analysis and a revised assessment method. *Pain*, 107, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.10.012>
- Merkies, I., Schmitz, P., van der Meche, F., Samijn, J., van Doorn, P., & Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. (2002). Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 596–601. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.596>
- Muris, P., Meesters, C., van den Hout, A., Wessels, S., Franken, I., & Rassin, E. (2007). Personality and temperament correlates of pain catastrophizing in young adolescents. *Child Psychiatry and Human Development*, 38, 171–181. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0054-9>
- Ohayon, M. M. (2007). Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.10.006>
- Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2010). Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 454–461. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.10.013>
- Ptáček, R., Raboch, J., Vňuková, M., Hlinka, J., & Anders, M. (2016). Depression inventory BDI-II - standardization and its use in practice. *Česká a Slovenská Psychiatrie*, 112(6), 270–274.
- Pulvers, K., & Hood, A. (2013). The role of positive traits and pain catastrophizing in pain perception. *Current Pain and Headache Reports*, 17, 330. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0330-2>
- Raputova, J., Srotova, I., Vlckova, E., Sommer, C., Üçeyler, N., Birklein, F., Rittner, H. L., Rebhorn, C., Adamova, B., Kovalova, I., Kralickova Nekvapilova, E., Forer, L., Belobradkova, J., Olsovsky, J., Weber, P., Dusek, L., Jarkovsky, J., & Bednarik, J. (2017). Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: A cross-sectional observational study. *Pain*, 158, 2340–2353. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, D.-R., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I. C., Braune, S., Flor, H., Häge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., ... Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>
- Rosemann, T., Backenstrass, M., Joest, K., Rosemann, A., Szecsenyi, J., & Laux, G. (2007). Predictors of depression in a sample of 1,021 primary care patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*, 57, 415–422. <https://doi.org/10.1002/art.22624>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De La Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative

- Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*, 88, 791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Selvarajah, D., Cash, T., Sankar, A., Thomas, L., Davies, J., Cachia, E., Gandhi, R., Wilkinson, I. D., Wilkinson, N., Emery, C. J., & Tesfaye, S. (2014). The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 11, 218–225. <https://doi.org/10.1177/1479164114522135>
- Spallone, V., & Greco, C. (2013). Painful and painless diabetic neuropathy: One disease or two? *Current Diabetes Reports*, 13, 533–549. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0387-7>
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1–Y2)*. Consulting Psychologists Press.
- Srotova, I., Vlckova, E., Strakova, J., Kincova, S., Ryba, L., Dusek, L., Adamova, B., & Bednarik, J. (2015). Validation of the Czech Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery*, 78, 45–56. <https://doi.org/10.14735/amcsnn201545>
- Stein, D. J., Scott, K. M., de Jonge, P., & Kessler, R. C. (2017). Epidemiology of anxiety disorders: From surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19, 127–136. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein>
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., & Valensi, P. (2010). Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 33, 2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
- Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Shillo, P. R., Lees, J. G., Selvarajah, D., Orenge, C., Tesfaye, S., Rice, A. S. C., & Bennett, D. L. H. (2016). The Pain in Neuropathy Study (PiNS): A cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*, 157, 1132–1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>
- Treede, R., Jensen, T., Campbell, J., Cruccu, G., Dostrovsky, J., Griffin, J., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630–1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
- Tsai, P. (2005). Predictors of distress and depression in elders with arthritic pain. *Journal of Advanced Nursing*, 51, 158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03481.x>
- Turk, D. C., Audette, J., Levy, R. M., Mackey, S. C., & Stanos, S. (2010). Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 85, 42–50. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0648>
- Vlaeyen, J. W. S., Kole-Snijders, A. M. J., Boeren, R. G. B., & van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62, 363–372. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00279-N](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00279-N)
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F., & Dworkin, S. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50, 133–149. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90154-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90154-4)
- Wang, Y.-P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, 416–431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Kec, D., Rajdova, A., Raputova, J., Adamova, B., Srotova, I., Nekvapilova, E. K., Michalcakova, R. N., Horakova, M., Belobradkova, J., Olsovsky, J., Weber, P., Hajas, G., Kaiserova, M., Mazanec, R., Potockova, V., Ehler, E., Forgac, M., Birklein, F., Üçeyler, N., ... Vlckova, E. (2022). Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: A multicentre observational cross-sectional study. *European Journal of Pain*, 26, 370–389. <https://doi.org/10.1002/ejp.1865>

Vlčková E, Šrotová I, Bednařík J. Sympatická kožní odpověď v diagnostice neuropatie tenkých vláken. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/ 112(1): 52-60.

Oceněno Cenou časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie za rok 2016.

Studie se zabývá využitím sympatické kožní odpovědi (SSR) v diagnostice neuropatií, zejména těch postihujících tenká nervová vlákna. SSR představuje relativně jednoduchou a běžně dostupnou metodu hodnocení sudomotorických funkcí.

V rámci studie byla SSR vyšetřena na horních a dolních končetinách u 69 pacientů s bolestivou periferní neuropatií. U 33 pacientů této skupiny šlo o izolovanou neuropatii tenkých nervových vláken, potvrzenou redukcí intraepidermální inervace z kožní biopsie. Třicet šest pacientů mělo kombinované postižení vláken tenkých a silných. Nálezy byly srovnány se souborem 89 zdravých kontrol. Na základě získaných dat byla vytvořena normativní data pro jednotlivé parametry SSR, včetně výbavnosti odpovědi, latencí a amplitud, který byla stratifikována dle věku. Současně byla hodnocena intra- a interindividuální variabilita odpovědí.

Z hlediska diagnostického přínosu se jako nejvýznamnější patologický nález ukazuje absence SSR odpovědi. Oproti tomu abnormality latencí a amplitud mají jen omezenou výpovědní hodnotu. Celkově metoda vykazuje relativně nízkou senzitivitu pro detekci neuropatie tenkých vláken, zvláště v případech jejich izolovaného postižení, a proto ji nelze doporučit jako samostatný diagnostický test.

Sympatická kožní odpověď v diagnostice neuropatie tenkých vláken

Sympathetic Skin Response in the Diagnosis of Small Fibre Neuropathy

Souhrn

Úvod: Sympatická kožní odpověď (SSR) je jednoduchý a široce dostupný test sudomotorických funkcí. Jedná se o polysynaptický reflex s variabilní aferentací a eferentní částí, zprostředkovanou tenkými nemyelinizovanými vlákny typu C. Cílem práce bylo zhodnocení validity SSR v diagnostice neuropatie s postižením tenkých senzitivních nervových vláken. **Metodika:** SSR byla vyšetřena na horních a dolních končetinách u 69 pacientů s bolestivou periferní neuropatií. U 33 pacientů této skupiny šlo o izolovanou neuropatii tenkých nervových vláken (NTV). Třicet šest pacientů mělo kombinované postižení vláken tenkých a silných. Nálezby byly srovnány se souborem 89 zdravých kontrol. Hodnocena byla výbavnost odpovědi elektrickým proudem a prudkým inspirem a jejich reprodukovatelnost, amplituda a latence. **Výsledky:** Hodnocení latencí ani amplitud odpovědi neprokázalo jasný přínos pro diagnostiku postižení tenkých nervových vláken. Nejspolehlivější typ SSR abnormality je tedy nevýbavnost odpovědi. Postižení tenkých autonomních vláken však bylo v našem souboru pomocí SSR prokazatelné pouze u malé části pacientů se senzitivní neuropatií – senzitivita dosáhla necelých 10 % u pacientů s čistou NTV a 33 % u pacientů s kombinovaným postižením vláken tenkých a silných (u nichž je současně pravděpodobnější těžší stupeň postižení vláken tenkých). **Závěr:** Při zohlednění nízké senzitivity není SSR optimální metoda využitelná jako jediný diagnostický test neuropatie tenkých vláken.

Abstract

Introduction: Sympathetic skin response (SSR) is a simple and widely available test of sudomotor functions. Afferent part of this polysynaptic reflex is variable, while the efferent direction of the reflex arch is via thin unmyelinated C fibres. No reliable study of the SSR diagnostic validity in patients with sensory small fiber neuropathy (SFN) has so far been published. In clinical practice, however, we repeatedly meet patients, who have been diagnosed with SFN based solely on abnormal SSR. The aim of the study was to evaluate diagnostic validity of SSR in patients with sensory small fibre neuropathy. **Methods:** SSR was recorded from palms and soles of 69 patients with painful sensory neuropathy (33 of them with pure SFN and 36 with mixed small and large nerve fibre dysfunction) using electrical stimulation and inspiratory gasp stimuli. Small nerve fiber involvement was confirmed by reduced intraepidermal nerve fiber densities in skin biopsy samples of all cases. The results were compared with those of 89 healthy controls. The outcome for health controls were also used to establish age-stratified normative data. We assessed electric stimuli and sudden inspiration response recall end their reproducibility, amplitude and latency. **Results:** Both the SSR latencies and amplitudes showed very low diagnostic validity in small fibre neuropathy patients. The absence of SSR response represented the most reliable abnormality. However, using this parameter, dysfunction of small autonomic nerve fibres has only been found in a small part of our sensory neuropathy patients: sensitivity did not exceed 10% in pure SFN patients and 33% in those with mixed small and large nerve fibre dysfunction (where more pronounced small sensory nerve fibre involvement has previously been found). **Conclusion:** Considering its low sensitivity, SSR should not be used as the only test to confirm sensory small fibre neuropathy.

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), interními zdroji CEITEC MUNI a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/0935/2013 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR NT 13523-4.

Autoři práce děkují spolupracovníkům, příbuzným a známým, kteří se studie zúčastnili jako zdravé kontroly.

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

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

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

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

E. Vlčková^{1,2}, I. Šrotová^{1,2}, J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno



MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: evlckova@email.cz

Přijato k recenzi: 17. 9. 2015

Přijato do tisku: 11. 11. 2015

Klíčová slova

neuropatie tenkých vláken – polyneuropatie – onemocnění autonomního nervového systému – vyšetření potivosti – sympatická kožní odpověď

Key words

small fiber neuropathy – polyneuropathies – autonomic nervous system diseases – sweating – sympathetic skin response

Úvod

Sympatická kožní odpověď (Sympathetic Skin Response; SSR) je definována jako přechodná změna elektrického potenciálu kůže, která může být reflexně vyvolána řadou vnitřních či zevních stimulů [1–3]. Vyvolávajícím podnětem může být např. nadprahová elektrická či magnetická stimulace, neočekávaný sluchový podnět, prudké inspirium, úleková reakce, ale i emoce [2]. SSR stejně jako alternativa metody, při níž je místo změny kožního potenciálu měřena změna kožního odporu (tzv. galvanická kožní odpověď; galvanic skin response) [4], byly mj. široce testovány jako „detektor lži“. Podkladem změny kožního potenciálu je pohyb iontů zejména přes membránu buněk ekkrinních potních žláz [4]. Proto je SSR obvykle řazena mezi testy sudomotorických funkcí, i když na rozdíl od jiných sudomotorických testů ve skutečnosti netestuje vlastní pozitivitu. Sudomotorické funkce lze hodnotit i dalšími testy, k nimž patří např. kvantitativní sudomotorický test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART) či termoregulační testování potivosti (thermoregulatory sweat testing) [2]. Tyto testy jsou však složitější než SSR a vyžadují specializované vybavení, takže nejsou tak široce dostupné jako vyšetření SSR.

SSR je polysynaptický reflex s variabilní aferentací a společnou eferentní částí sestávající z míšních autonomních neuronů, pre- a postganglionárních sympatických nervových vláken a potní žlázy jako efektoru. Reflex je modifikován suprasegmentálními strukturami, především hypothalamem a retikulární formací horního kmene. Experimentální práce prokazují, že 95 % doby potřebné k vyvolání odpovědi představuje vedení nemyelinizovanými tenkými nervovými vlákny typu C s rychlostí 1–2 m/s [5].

Jedná se o velmi jednoduchý a v současnosti široce dostupný test [2,3,5] proveditelný pomocí jakéhokoli standardního elektromyografického přístroje a běžně používaných elektrod. V praxi je nejčastěji testována odpověď na nadprahovou elektrickou stimulaci periferního nervu (nejčastěji nervus medianus, ulnaris nebo tibialis) s intenzitou dostatečnou k vyvolání bolestivého vjemu, případně reakce na prudké inspirium [5].

Reprodukovatelnost odpovědi je nutno ověřit opakovanou stimulací (obvykle je doporučováno 5–10 opakování), kterou je však nutno provádět s maximální frekvencí 2/min, protože odpověď jeví tendenci k tzv. habituaci (tj. snížení či vymizení odpovědi

při opakované stimulaci, zejména s vyšší frekvencí) [2,3,5].

Hodnocena bývá výbavnost odpovědi a její reprodukovatelnost, latence, amplituda, event. vybavitelnost různými typy užívané stimulace [2,3,5]. V publikované literatuře dosud neexistuje jednoznačná shoda v definici abnormality SSR. Za nejspolehlivější indikátor abnormality je považována nevýbavnost odpovědi [1,6–9], zatímco hodnocení amplitud (a méně i latencí) je pokládáno za méně spolehlivé zejména vzhledem k vysoké intraindividuální variabilitě odpovědi a širokému překryvu hodnot těchto parametrů mezi zdravými jedinci a pacienty se susp. autonomní dysfunkcí v rámci onemocnění centrálního či periferního nervového systému [1,6–9].

SSR je nejčastěji využívána pro testování sudomotorických cholinergních funkcí, přičemž iniciální a nadále dominantní využití metodiky je v testování eferentních nemyelinizovaných sympatických nervových vláken v rámci periferních neuropatií [1,9]. Test však lze využít i pro testování změn autonomních funkcí při alteraci centrálních struktur zapojených do regulace odpovědi [2,3].

Pre- i postgangliová autonomní nervová vlákna patří mezi tenká nervová vlákna [10]. SSR je tedy především testem autonomních tenkých nervových vláken. Neuropatie postihující autonomní tenká nervová vlákna patří spolu se senzitivní neuropatií tenkých vláken (NTV) do širší skupiny NTV. U pacientů s NTV nemusí být senzitivní a autonomní vlákna postižena současně, a klinickému obrazu tudíž může dominovat postižení vegetativní či senzitivní.

V rámci klinické praxe se v posledních letech přesto opakovaně setkáváme s využitím SSR jako jediného provedeného testu funkce tenkých nervových vláken, na základě jehož výsledků (s variabilní definicí abnormality v různých elektrofyziologických laboratořích) je stanovena či vyloučena diagnóza NTV.

Přínos SSR pro diagnostiku NTV přitom dosud cíleně reflektuje jediná práce [11], která prokázala u většiny pacientů s NTV signifikantní prolongaci latence SSR na některé z vyšetřovaných končetin. Tyto nálezy jsou ovšem v přímém rozporu s výsledky většiny dalších publikací zaměřených na diagnostickou validitu SSR u polyneuropatií obecně. Např. Brill et al prokázali u pacientů s diabetickou polyneuropatií nevýbavnost SSR jako nejspolehlivější typ abnormality, zatímco hodnocení latencí odpovědi ne-

bylo v diagnostice periferní neuropatie výtěžné [9]. Přínos SSR pro diagnostiku NTV tak nadále zůstává nejasný.

Cílem práce bylo proto zhodnocení diagnostické validity metodiky a jednotlivých sledovaných parametrů v diagnostice dysfunkce tenkých nervových vláken pomocí vyšetření velmi dobře definovaného souboru pacientů s NTV nebo s kombinovaným postižením vláken tenkých a silných.

Soubor

Do studie bylo zařazeno 69 pacientů s bolestivou distální polyneuropatií s prokázaným postižením tenkých senzitivních nervových vláken (41 mužů, 28 žen, průměrný věk $56,8 \pm 12,7$ let, rozmezí 23–83 let) (tab. 1). Postižení tenkých nervových vláken bylo potvrzeno pomocí vyšetření intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie a dále pomocí vyšetření termické či termoalgie senzitivity v rámci kvantitativního testování senzitivity. Obě uvedené diagnostické metody vykazovaly abnormitu u všech zařazených pacientů. Dle aktuální klasifikace NTV pro výzkumné účely [10] šlo tedy ve všech případech o postižení jisté nebo pravděpodobné. Třicet tři zařazených jedinců mělo izolovanou neuropatii tenkých nervových vláken (tab. 1), a tedy normální nález v kondukčních studiích periferních nervů, 36 pacientů mělo převážně senzitivní polyneuropatii s kombinovaným postižením vláken tenkých a silných (PNP; tab. 1), a tudíž abnormitu kondukčních studií, především v senzitivním neurogramu. Etiologie periferní neurogenního postižení byla různá, nejčastěji šlo o polyneuropatii diabetickou či toxickou (v rámci chronického abúzu alkoholu či po aplikované chemoterapii). U čtvrtiny pacientů bylo postižení idiopatické neboli u nich nebylo možné prokázat žádný běžně hodnocený příčinný faktor periferní neurogenní léze.

Kontrolní soubor tvořilo 89 zdravých dobrovolníků (40 mužů, 49 žen, průměrný věk $42,8 \pm 15,2$ let, rozmezí 20–80 let), především z řad zaměstnanců kliniky, jejich příbuzných a známých. Tito jedinci měli normální klinické neurologické vyšetření a nevykazovali pozitivní ani negativní senzitivní symptomy, korelující s event. polyneuropatií. Další vylučující kritérium byla anamnestická přítomnost rizikových faktorů periferní neurogenní léze (zejména diabetu mellitu, chronického abúzu alkoholu či stavu po aplikaci chemoterapie). Asi u třetiny pacientů byla současně provedena kožní biopsie, 70 % pacientů

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru a hodnocené parametry sympatické kožní odpovědi (SSR) v souboru zdravých kontrol (ZK) a v souborech pacientů s neuropatií tenkých vláken (NTV) a s polyneuropatií s kombinovaným postižením vláken silných (PNP).

Hodnocený parametr ¹	Polyneuropatie (PNP, n = 36)	Neuropatie tenkých vláken (NTV, n = 33)	Zdravé kontroly (ZK, n = 35)	p ²
věk	58 (38; 77)	58 (30; 72)	53 (30; 80)	0,218
muži	n = 22 (61,1 %)	n = 19 (57,6 %)	n = 17 (48,6 %)	0,550
SSR na horních končetinách				
<i>výbavnost (alespoň dvě reprodukovatelné odpovědi):</i>				
elektrickou stimulací (ES) (3–6násobkem prahu)	34 (94 %)	31 (94 %)	34 (97 %)	0,799
jen vysokou intenzitou el. proudu (100 mA)	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	0,998
jen prudkým inspiřiem	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,385
žádným z uvedených způsobů = nevýbavná SSR	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0,337
reprodukovatelnost odpovědi, výbavných ES (%) [*]	75 (40; 100) ^b	70 (30; 100) ^b	100 (60; 100) ^a	0,006
Průměrné hodnoty odpovědi				
latence minimální (s) [*]	1,42 (1,27; 1,89)	1,40 (1,13; 1,62)	1,38 (1,11; 1,77)	0,065
latence průměrná (s) [*]	1,53 (1,34; 2,08)	1,48 (1,30; 1,71)	1,47 (1,23; 1,84)	0,070
amplituda průměrná (mV) [*]	0,98 (0,28; 1,84) ^b	1,10 (0,27; 3,60) ^{ab}	1,04 (0,40; 4,12) ^a	0,040
amplituda maximální (mV) [*]	1,54 (0,33; 3,21)	1,73 (0,46; 5,01)	1,79 (0,60; 6,31)	0,111
Výskyt abnormit³				
reprodukovatelnost odpovědi, výbavných ES (%) [*]	9 (25 %) ^b	11 (33 %) ^b	1 (3 %) ^a	0,005
latence minimální [*]	5 (14 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	0,106
latence průměrná [*]	6 (17 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	0,096
amplituda průměrná [*]	7 (19 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	0,072
amplituda maximální [*]	7 (19 %) ^b	2 (6 %) ^{ab}	1 (3 %) ^a	0,042
jedna a více abnormit na HKK (latence, amplitudy) [*]	11 (31 %) ^b	5 (15 %) ^{ab}	2 (6 %) ^a	0,020
Intraindividuální variabilita parametrů SSR (CV_{intra})⁴				
latence [*]	4,58 (2,33; 9,61)	4,73 (2,37; 7,99)	4,12 (2,14; 7,69)	0,406
amplituda [*]	31,43 (12,60; 78,73)	32,71 (17,68; 61,59)	29,63 (15,32; 52,77)	0,457
Interindividuální variabilita parametrů SSR (CV_{inter})⁵				
latence [*]	12,49	10,12	10,52	
amplituda [*]	63,62	81,13	83,59	
SSR na dolních končetinách				
<i>výbavnost (alespoň dvě reprodukovatelné odpovědi):</i>				
elektrickou stimulací (ES) (3–6násobkem prahu)	19 (53 %) ^b	28 (85 %) ^a	33 (94 %) ^a	< 0,001
jen vysokou intenzitou el. proudu (100 mA)	2 (6 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	0,846
jen prudkým inspiřiem	3 (8 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0,181
žádným z uvedených způsobů = nevýbavná SSR	12 (33 %) ^b	3 (9 %) ^a	0 (0 %) ^a	< 0,001
reprodukovatelnost odpovědi, výbavných ES (%) [*]	50 (0; 100) ^b	70 (0; 100) ^a	90 (30; 100) ^a	< 0,001

Tab. 1 – pokračování. Základní charakteristiky souboru a hodnocené parametry sympatické kožní odpovědi (SSR) v souboru zdravých kontrol (ZK) a v souborech pacientů s neuropatií tenkých vláken (NTV) a s polyneuropatií s kombinovaným postižením vláken silných (PNP).

Hodnocený parametr ¹	Polyneuropatie (PNP, n = 36)	Neuropatie tenkých vláken (NTV, n = 33)	Zdravé kontroly (ZK, n = 35)	p ²
Průměrné hodnoty odpovědi				
latence minimální (s)*	1,97 (1,72; 2,43)	2,03 (1,40; 2,35)	1,94 (1,58; 2,33)	0,972
latence průměrná (s)*	2,11 (1,88; 2,66)	2,17 (1,95; 2,58)	2,11 (1,75; 2,47)	0,394
amplituda průměrná (μV)*	0,52 (0,18; 0,94)	0,65 (0,19; 1,98)	0,53 (0,18; 2,08)	0,182
amplituda maximální (μV)*	0,80 (0,27; 1,75)	1,05 (0,26; 3,50)	0,91 (0,27; 3,37)	0,179
Výskyt abnomií³				
reprodukovatelnost odpovědi, výbavných ES (%)*	17 (47 %) ^b	5 (15 %) ^a	2 (6 %) ^a	< 0,001
latence minimální*	2 (9 %)	2 (7 %)	0 (0 %)	0,346
latence průměrná*	2 (9 %)	2 (7 %)	0 (0 %)	0,346
amplituda průměrná*	5 (24 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0,200
amplituda maximální*	3 (14 %)	3 (10 %)	1 (3 %)	0,528
jedna a více abnormit na DKK (latence, amplitudy)*	5 (24 %)	5 (15 %)	1 (3 %)	0,140
Intraindividuální variabilita parametrů SSR (CV)⁴				
latence*	5,24 (2,43; 7,61)	3,67 (1,88; 9,99)	3,97 (2,10; 6,64)	0,178
amplituda*	38,55 (22,10; 55,10)	37,14 (13,73; 66,08)	32,96 (10,57; 60,17)	0,439
Interindividuální variabilita parametrů SSR (CVinter)⁵				
latence*	15,86	9,98	10,25	
amplituda*	85,27	81,95	83,53	

U parametrů označených * byly statisticky zpracovány pouze odpovědi získané elektrickou stimulací o intenzitě odpovídající 3–6násobku stimulačního prahu (tzn. že z analýzy byly vyloučeny pacienti s odpovědí nevýbavnou oběma typy stimulace i jedinci s odpovědí evokovatelnou pouze prudkým inspiroem).

¹ Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní (relativní) frekvence pro kategoriální proměnné a jako medián (rozsah hodnot definovaný 5. a 95. percentilem) pro kontinuální proměnné.

² Srovnání provedeno Fisherovým exaktním testem pro kategoriální proměnné a ANOVA testem pro data kontinuální.

³ Výskyt abnormity příslušného parametru při hodnocení při hodnocení s použitím normativních dat získaných v širším souboru zdravých kontrol (tab. 2).

⁴ Intraindividuální koeficient variability vypočtený jako poměr směrodatné odchylky a průměru hodnot 5 (event. v případě nižší výbavnosti méně) SSR odpovědi získaných elektrickou stimulací o intenzitě 3–5násobku senzitivního prahu u daného pacienta v příslušné lokalizaci (na HKK nebo DKK).

⁵ Interindividuální variabilita hodnot příslušného parametru, vypočtená jako poměr směrodatné odchylky a průměru všech odpovědí všech pacientů v daném souboru, získaných elektrickou stimulací o intenzitě 3–5násobku senzitivního prahu.

^{a,b,c} Odlišná písmena představují statisticky významně rozdílné výsledky daného parametru mezi příslušnými skupinami na základě odpovídajících post hoc testů (Fisherův exaktní test pro kategoriální proměnné, Tukeyho test pro proměnné kontinuální).

CV – koeficient variability, DKK – dolní končetiny, ES – elektrická stimulace o intenzitě 3–6násobku senzitivního prahu, HKK – horní končetiny, NTV – neuropatie tenkých vláken, PNP – polyneuropatie, SSR – sympatická kožní odpověď, ZK – zdravé kontroly.

mělo vyšetřené kondukční studie periferních nervů a kvantitativní testování senzitivity – tato vyšetření nebyla požadována obligátně, byla však doplněna u jedinců s nízkou výbavností SSR či zřetelně nízkými hodnotami amplitud odpovědi k vyloučení postižení neuropatie silných nebo tenkých vláken jako podkladu možné SSR abnormity.

Nálezy v tomto rozsáhlém kontrolním souboru byly využity pro tvorbu věkové stratifi-

kovaných normativních dat (tab. 2). Pro tento účel byl soubor podle věku rozdělen na pět podskupin, odpovídajících jednotlivým dekádam. Normativní data pro jednotlivé parametry pak byla vytvořena zvlášť pro každou z těchto podskupin (tab. 2).

Za účelem srovnávacích analýz byla ze souboru zdravých dobrovolníků následně vybrána podskupina 35 zdravých jedinců obdobného věku a pohlaví, jaké vykazovaly

oba podsoubory pacientů s neuropatií (ZK; tab. 1).

Všichni zařazení pacienti i zdravé kontroly byli informováni o účelu vyšetření a podepsali informovaný souhlas. Projekt byl schválen etickou komisí FN Brno.

Metodika

U všech zařazených pacientů i zdravých kontrol bylo provedeno vyšetření SSR, a to na

Tab. 2. Věkově stratifikovaná demografická data a nálezy SSR v širším souboru zdravých kontrol a derivovaná normativní data pro jednotlivé hodnocené parametry.

Hodnocený parametr	20–30	30–40	40–50	50–60	60+	Korelace s věkem: r (p) ³
Demografické charakteristiky¹						
počet pacientů	21	21	17	19	11	
počet mužů	8	11	7	9	5	
věk: medián (rozmezí)	25 (20–29)	33 (30–39)	46 (40–49)	54 (51–59)	67 (60–80)	
Parametry SSR na HKK²						
reprodukovatelnost při ES (%)	100 (100 ; 100)	100 (80 ; 100)	100 (60 ; 100)	87,5 (70 ; 100)	87,5 (70 ; 100)	–0,18 (0,09)
latence minimální (s)	1,39 (1,19; 1,67)	1,43 (1,13; 1,58)	1,38 (1,25; 1,53)	1,33 (1,08; 1,60)	1,43 (1,33; 1,63)	0,04 (0,70)
latence průměrná (s)	1,52 (1,30; 1,72)	1,52 (1,33; 1,65)	1,47 (1,36; 1,67)	1,44 (1,23; 1,66)	1,53 (1,37; 1,71)	–0,01 (0,89)
amplituda průměrná (mV)	1,15 (0,50 ; 3,08)	1,99 (0,69 ; 4,95)	0,92 (0,24 ; 2,06)	1,43 (0,75 ; 2,28)	0,75 (0,40 ; 3,95)	–0,16 (0,14)
amplituda maximální (mV)	1,83 (0,72 ; 5,61)	3,28 (1,24 ; 7,51)	1,35 (0,60 ; 4,31)	2,05 (1,19 ; 3,20)	1,23 (0,56 ; 6,09)	–0,22 (0,04)
Parametry SSR na DKK²						
reprodukovatelnost při ES (%)	100 (40 ; 100)	100 (60 ; 100)	100 (40 ; 100)	87,5 (50 ; 100)	80 (30 ; 100)	–0,34 (0,001)
latence minimální (s)	2,01 (1,79; 2,33)	2,02 (1,72; 2,13)	1,97 (1,67; 2,33)	1,94 (1,58; 2,14)	2,12 (1,81; 2,47)	0,04 (0,70)
latence průměrná (s)	2,09 (1,87; 2,38)	2,11 (1,89; 2,34)	2,09 (1,88; 2,47)	2,10 (1,75; 2,25)	2,18 (1,88; 2,58)	0,04 (0,72)
amplituda průměrná (mV)	0,69 (0,27 ; 1,71)	0,93 (0,41 ; 2,50)	0,69 (0,24 ; 2,09)	0,89 (0,24 ; 2,08)	0,50 (0,22 ; 1,12)	–0,21 (0,05)
amplituda maximální (mV)	1,25 (0,48 ; 2,76)	1,54 (0,71 ; 3,47)	0,99 (0,37 ; 3,68)	1,13 (0,33 ; 3,37)	0,91 (0,37 ; 2,00)	–0,23 (0,03)

¹ Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní frekvence pro kategoriální proměnné a jako medián (rozsah hodnot) pro kontinuální proměnné.² Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (rozsah hodnot definovaný 5. a 95. percentilem). Doporučený dolní normální limit pro hodnocení vybavenosti a amplitud lze odvodit jako 5. percentil hodnot pro příslušnou věkovou kategorii, horní normální limit pro hodnocení latencí představuje 95. percentil hodnot v daném věkovém rozmezí. Pro lepší orientaci jsou limitní hodnoty v tabulce vyznačeny kurzívou.³ Hodnoty vyjádřeny jako Spearmanův korelační koeficient r (statistická významnost p).

ES – elektrická stimulace o intenzitě 3–6násobku senzitivního prahu, SSR – sympatická kožní odpověď.

horních (HKK) a následně i na dolních končetinách (DKK). Vyšetření probíhalo v tichém klidném prostředí, před započítáním testování byli vyšetřovaní jedinci detailně obeznámeni s jeho průběhem. Při vyšetření HKK byly aktivní elektrody umístěny na dlaních a referenční na hřbetech obou rukou a stimulován byl nervus ulnaris (jednostranně, obvykle vpravo), na DKK byly aktivní elektrody na ploskách a referenční na dorzech obou nohou a odpověď byla vyvolána stimulací n. tibialis (opět jednostranně, obvykle vpravo). Před započítáním vlastní stimulace byl u vyšetřovaného jedince stanoven práh citivosti pro stimulaci elektrickým proudem ve vyšetřované lokalizaci (tedy na zápěstí nad průběhem nervus ulnaris při vyšetření HKK a za vnitřním kotníkem nad průběhem nervus tibialis při vyšetření DKK). Vlastní stimulace probíhala ve zmíněných lokalizacích iniciální intenzitou rovnou trojnásobku takto stanoveného senzitivního prahu. Stimulace

byla provedena vždy alespoň 5x v každé lokalizaci, intenzita stimulace postupně narůstala (maximálně k hodnotě odpovídající šestnásobku senzitivního prahu), zejména nebyla-li při úvodních stimulech odpověď vybavena. Pokud se při tomto způsobu stimulace nepodařilo vybavit odpověď i přes dosažení maximální stimulační intenzity (tj. 100 mA při délce trvání podnětu 0,3 ms), byla opět po předchozí instrukci testována ještě vybavnost prudkým inspiřiem. Metodika vyšetření odpovídá publikovaným doporučením [2,3,5].

Hodnocena byla vybavnost odpovědi příslušným typem stimulace (tedy elektrickým proudem o základní intenzitě 3–6násobku senzitivního prahu, elektrickým proudem o intenzitě 100 mA a prudkým inspiřiem) a (v případě vybavnosti odpovědi) dále reprodukovatelnost při stimulaci základní intenzitou elektrického proudu (tj. počet vybavených odpovědí/počet stimulů), průměrná

(a nejkratší) latence vybavených odpovědí a jejich průměrná (a maximální) amplituda.

Hodnoceny byly absolutní hodnoty jednotlivých parametrů (reprodukovatelnost, minimální a průměrná latence, průměrná a maximální amplituda), jednak výskyt jejich abnormit ve srovnání s nálezy v odpovídající věkové skupině širšího souboru zdravých dobrovolníků. Doporučený dolní normální limit pro hodnocení reprodukovatelnosti a amplitud odpovědí byl odvozen jako 5. percentil hodnot v příslušné věkové kategorii širšího souboru zdravých dobrovolníků. Horní normální limit pro hodnocení latencí byl vypočten jako 95. percentil hodnot v daném věkovém rozmezí v tomto souboru. Použitá normativní data jsou uvedena v tab. 2. Pro lepší orientaci jsou limitní hodnoty v tabulce vyznačeny kurzívou.

Posledním hodnoceným parametrem byla variabilita parametrů SSR odpovědi.

Testována byla intraindividuální variabilita latencí a amplitud, vyjádřená u každého pacienta jako intraindividuální variační koeficient (CV_{intra}), vypočtený z průměru a směrodatné odchylky hodnot příslušného parametru při opakovaných stimulacích u daného pacienta ($CV_{intra} = x/SD \times 100$).

Interindividuální variační koeficient (CV_{inter}) byl vypočten identickým způsobem souhrnně ze všech hodnot daného parametru (tedy latencí nebo amplitud) získaných základní elektrickou stimulací o intenzitě odpovídající 3–6násobku senzitivního prahu v dané skupině pacientů a lokalizaci.

Srovnání hodnot mezi jednotlivými skupinami bylo provedeno Fisherovým exaktním testem pro kategoriální proměnné a ANOVA testem s Tukeyho post hoc korekcí pro data kontinuální.

Výsledky

Sumarizace výsledků všech hodnocených parametrů v každé ze tří sledovaných skupin (NTV, PNP, ZK) a jejich vzájemné srovnání je uvedena v tab. 1.

Alespoň dvě reprodukovatelné odpovědi byly na HKK vybaveny u všech zdravých jedinců a s výjimkou jednoho pacienta s NTV i u všech jedinců s periferní neuropatií (tab. 1). Ve všech případech (vyjma jednoho pacienta s PNP a jednoho výše uvedeného s NTV) bylo odpověď možné vybavit elektrickou stimulací. Vybavnost prudkým inspiřiem proto s výjimkou těchto dvou pacientů na HKK nebyla testována (tab. 1). K vybavení odpovědi byla u většiny pacientů dostačující stimulace elektrickým proudem o intenzitě odpovídající 3–6násobku senzitivního prahu. Pouze u jednoho pacienta v každé skupině (NTV, PNP, ZK) byla pro vybavení alespoň dvou reprodukovatelných odpovědí nezbytná stimulace vysokou intenzitou elektrického proudu (100 mA).

Na DKK byla odpověď při stimulaci elektrickým proudem vybavena u všech zdravých jedinců a u 50 z 69 testovaných pacientů s neuropatií, čtyři další pacienti s PNP nebo NTV měli pak odpověď vybavnou po stimulaci prudkým inspiřiem. Celkem se tak SSR nezdařilo vybavit žádným z použitých typů stimulace u 15 z 69 pacientů s periferní neuropatií (22 %), přičemž nevybavnost odpovědi (ať už elektrickou stimulací nebo obecně některou z použitých stimulačních metod) byla statisticky významně častější ve skupině pacientů s kombinovaným postižením silných a tenkých vláken než mezi jedinci s izolovanou lézí vláken ten-

kých (tab. 1). Naopak rozdíly vybavnosti mezi pacienty s izolovaným postižením tenkých nervových vláken a zdravými kontrolami nedosáhly statistické významnosti, i když byl přítomen jednoznačný trend k nižší vybavnosti u pacientů s NTV ($p = 0,20$ pro vybavnost základní stimulační intenzitou elektrického proudu a 0,068 pro nevybavnost SSR) (tab. 1).

Reprodukovatelnost SSR (tedy počet vybavných odpovědí z počtu stimulací) byla na HKK signifikantně nižší u pacientů s PNP i NTV oproti zdravým kontrolám (tab. 1). Také výskyt abnormit tohoto parametru ve srovnání s věkově stratifikovanými normami byl v obou skupinách pacientů signifikantně vyšší oproti souboru zdravých kontrol (tab. 1).

Na DKK byla reprodukovatelnost významně nižší jen ve skupině pacientů s kombinovaným postižením silných a tenkých vláken. U pacientů s NTV byl také patrný trend k nižší reprodukovatelnosti odpovědi oproti ZK, který však nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,15$) (tab. 1). Prakticky identické výsledky byly patrné při hodnocení výskytu abnormit v porovnání s normativními daty. Abnormálně nízká reprodukovatelnost odpovědi byla signifikantně častější u pacientů s PNP, zatímco u pacientů s NTV byl patrný trend k vyššímu výskytu abnormit tohoto parametru, bez statistické významnosti ($p = 0,20$) (tab. 1).

Amplitudy SSR byly obecně vyšší a latence kratší na HKK oproti DKK, a to jak u zdravých jedinců, tak u pacientů s neuropatií. Tyto rozdíly mezi HKK a DKK byly u všech zmíněných parametrů vysoce statisticky významné ve všech sledovaných skupinách (statistická významnost detailně neuvedena, rozdíly hodnot jsou patrné z tab. 1).

V širším souboru zdravých kontrol byla prokázána negativní korelace amplitud a vybavnosti odpovědi s věkem (nebo alespoň trend k takové korelaci), zatímco vliv věku na hodnoty latencí odpovědi nebyl přesvědčivě prokázán (tab. 2).

Při hodnocení latencí odpovědi nebyl prokázán významný rozdíl mezi vyšetřovanými skupinami (NTV, PNP, ZK) na HKK ani na DKK, i když zejména na HKK byl naznačen trend k mírně vyšším latencím odpovědi u pacientů neuropatií, a to především s kombinovaným typem postižení silných a tenkých vláken, nicméně bez statistické významnosti a s malými absolutními hodnotami rozdílů a vysokým překryvem hodnot mezi sledovanými skupinami. Rozdíly latencí

mezi pacienty s NTV a zdravými kontrolami byly jednoznačně nevýznamné v obou hodnocených lokalizacích (tab. 1). Obdobně nebyl u pacientů s PNP ani NTV prokázán významně vyšší výskyt abnormit latencí SSR na HKK ani DKK oproti skupině zdravých dobrovolníků (tab. 1). Záchyt abnormit pomocí hodnocení latencí byl obecně velmi nízký v obou testovaných lokalizacích (max. 17 % jedinců ve sledovaných souborech pacientů) (tab. 1).

Amplitudy odpovědi byly zejména na HKK poněkud nižší u pacientů s neuropatií se smíšeným postižením tenkých a silných nervových vláken oproti zdravým kontrolám. Tento trend byl výraznější při hodnocení průměrných amplitud (kde dokonce dosáhl statistické významnosti) než při zohlednění amplitud maximálních (tab. 1). Podobný trend (bez statistické významnosti) byl ve skupině pacientů s PNP prokázán i na DKK. U pacientů s izolovaným postižením tenkých nervových vláken redukce amplitud prokázána nebyla. Obecně však byly absolutní rozdíly amplitud v jednotlivých skupinách poměrně malé a byl patrný velmi výrazný překryv hodnot mezi skupinami pacientů a kontrol (tab. 1). S touto skutečností koreluje i poměrně nízký záchyt abnormit tohoto parametru při srovnání s normativními daty – ty byly častější u jedinců s PNP, vyskytovaly se však u méně než 1/4 hodnocených pacientů (tab. 1).

Souhrnný výskyt abnormit latencí a/nebo amplitud byl ve všech hodnocených skupinách poměrně nízký. Na HKK byla v souboru pacientů s PNP alespoň jedna abnormita těchto parametrů sice zachycena významněji než v souboru zdravých kontrol, přesto kumulativní senzitivita těchto parametrů dosáhla pouze 31 %. V souboru NTV byla alespoň jedna abnormita latencí nebo amplitud zachycena jen u 15 % pacientů, což se od souboru zdravých kontrol statisticky nelišilo.

Na DKK byl výskyt abnormit dokonce ještě méně častý. Jedna či více abnormit latencí či amplitud byla na DKK zachycena pouze u necelé 1/4 pacientů s periferní neuropatií s vybavnou SSR odpovědi (tab. 1).

Intra- i interindividuální variabilita hodnot latencí i amplitud byla obdobná ve všech třech skupinách pacientů a prakticky identická na HKK a DKK. Na intra- i interindividuální úrovni byla prokázána poměrně nízká variabilita latencí, zatímco variabilita amplitud byla několikanásobně vyšší (tab. 1).

Diskuze

Prezentovaná práce je první publikovaná systematická studie, zaměřená na validitu vyšetření SSR v diagnostice neuropatie s izolovaným postižením tenkých nervových vláken a s kombinovaným postižením vláken tenkých a silných na poměrně velkém a velmi dobře definovaném souboru pacientů v porovnání s rozsáhlým souborem zdravých kontrol.

Naše studie potvrdila nevýbavnost odpovědi jako nejspolehlivější typ SSR abnormality, a to především na DKK, kde jsme však takový nález prokázali u méně než 10 % pacientů s izolovaným postižením tenkých nervových vláken. Hodnocení latencí a amplitud prokázalo nízkou senzitivitu i spolehlivost vzhledem k vysokému překrytu hodnot mezi pacienty s periferními neuropatiemi a zdravými kontrolami a zejména v případě amplitud také z důvodu vysoké intra- i interindividuální variability hodnot. Přes zohlednění všech výše uvedených typů abnormalit se tak SSR jeví jako málo senzitivní test v diagnostice senzitivní NTV.

Využití SSR v diagnostice NTV má nesporně racionální opodstatnění s ohledem na skutečnost, že SSR odráží vedení tenkými cholinergními nemyelinizovanými sympatickými nervovými vlákny. Současně jde o test snadno proveditelný a široce dostupný, na rozdíl od ostatních diagnostických metod NTV (tedy kvantitativního testování senzitivity a kožní biopsie či korneální konfokální mikroskopie) [10]. Jedná se ale o metodu, jejíž diagnostická validita nebyla v této indikaci dosud systematicky hodnocena. U části pacientů s NTV zcela dominuje senzitivní postižení a klinické známky i subjektivní symptomy autonomní dysfunkce u nich nejsou patrné. SSR navíc není specifický test reflektující autonomní dysfunkce pouze u periferních neuropatií postihujících tenká nervová vlákna. Jedná se o polysynaptický reflex s aferentní částí reflexního oblouku, zprostředkovanou silnými nervovými vlákny, a významnou suprasegmentální modulací. Abnormality odpovědi jsou tak prokazovány u řady onemocnění centrálního nervového systému (např. u míšních lézí, Alzheimerovy či Parkinsonovy choroby a dalších extrapyramidových onemocnění, roztroušené sklerózy i stavech po cévních mozkových příhodách) [2,8], stejně jako u jedinců s chronickými bolestivými stavy, např. fibromyalgií [12] či recentně u pacientů s chronickým lumbagem a/nebo bolestmi zad po operacích páteře (tzv. failed back surgery syndro-

mem) [13]. Jedná se tedy o vysoce nespecifickou metodu odrážející dysfunkci silných i tenkých nervových vláken i suprasegmentální modulační vlivy, jejíž abnormalita je prokazatelně přítomna u řady různých neurologických onemocnění, což významně snižuje využitelnost metodiky jako klíčového diagnostického testu NTV.

SSR je výbavná řadou různých stimulačních metod. Nejčastěji je v klinické praxi využívána stimulace elektrickým proudem. Použitá intenzita stimulace by měla být dostatečná pro vyvolání odpovědi. Většinou je doporučováno volit intenzitu odpovídající troj- a vícenásobku senzitivního prahu pro stimulaci elektrickým proudem a použít dostatečný počet stimulací, pokud možno ve zvyšující se intenzitě jako prevence habituace odpovědi [5]. Tato metodika byla zvolena i v naší studii. Není-li odpověď výbavná tímto způsobem, je vhodné zvážit testování výbavnosti vyšší intenzitou elektrického proudu nebo prudkým inspiem [5]. Při nedostatečné intenzitě stimulace totiž případná nevýbavnost odpovědi nemusí odrážet přítomnost abnormalit v eferentní části reflexního oblouku (zprostředkované tenkými nervovými vlákny), ale v části aferentní. Studie používající k vybavení odpovědi pouze stimulaci elektrickým proudem nižší konstantní intenzity tak prokazují nevýbavnost odpovědi daleko častěji než naše práce [9]. Jde však v podstatě o falešně pozitivní výsledky testu, přinejmenším z hlediska průkazu dysfunkce tenkých nervových vláken, na který je zaměřena naše studie. Například Bril et al prokázali u rozsáhlého souboru pacientů s diabetickou neuropatií (definovanou na základě přítomnosti senzitivních symptomů a abnormality kondučních studií a/nebo kvantitativního testování senzitivity pro chlad a vibrace) nevýbavnost SSR na HKK v 31 % případů a u diabetiků bez prokázané polyneuropatie v 11 %, na DKK pak nebyla odpověď výbavná dokonce u 85 % pacientů s diabetickou polyneuropatií a pouze u 8 % diabetiků bez známek PNP [9]. Tyto nálezy by svědčily pro velmi dobrou senzitivitu SSR v diagnostice periferních neuropatií. Testovány ovšem byly pouze tři podněty o konstantní intenzitě 15–20 mA v každé z obou lokalizací. Naše nálezy však prokazují, že u významné části pacientů s periferními neuropatiemi je odpověď výbavná až při použití vyšších intenzit stimulace elektrickým proudem či dokonce až s využitím stimulace prudkým inspiem. Odpověď lze přesto vybat, a to s jinak fyziologickými pa-

rametry (latence, amplitudy), což svědčí proti významné dysfunkci tenkých nervových vláken. Při zohlednění této skutečnosti je tedy spolehlivost průkazu nevýbavnosti odpovědi způsobem použitým ve studii Bril et al poměrně nízká, resp. poskytuje odlišnou informaci: odráží pravděpodobně určitou periferně neurogenní dysfunkci (např. horší stimulovatelnost periferních nervů nižšími intenzitami elektrického proudu), není však spolehlivým indikátorem dysfunkce tenkých nervových vláken [9].

Spornou otázkou je definice abnormality SSR. Za nejspolehlivější abnormální nález je považována nevýbavnost odpovědi (pokud není způsobena habituací či technickou chybou, např. nedostatečnou stimulací) [1,6–9]. Naopak názory na význam hodnocení amplitudy SSR a její latence se různí. Někteří autoři nedoporučují hodnocení těchto parametrů a jako jedinou známku abnormality připouštějí absenci odpovědi [1], jiní zohledňují snížení amplitudy (příčemž je vzhledem k variabilitě odpovědi a jejich habituaci obvykle doporučováno hodnotit spíše nejlepší odpověď z 5–10 stimulací než odpověď průměrnou) [6,7,14] a další práce připouštějí jako známku abnormality SSR i prolongaci průměrné latence odpovědi [6,7].

V naší studii jsme alespoň dvě reprodukovatelné SSR odpovědi vybavili u všech zdravých kontrol. Ve shodě s dříve publikovanými pracemi [6–9] tak naše nálezy prokazují, že SSR je výbavná u všech zdravých jedinců a její nevýbavnost je spolehlivou známkou abnormality na HKK i DKK. U většiny zdravých kontrol (97 % na HKK, 94 % na DKK) byla pro vybavení odpovědi dostačující stimulace základní intenzitou elektrického proudu (tedy 3–6násobkem prahu). Situace, kdy není SSR výbavná tímto způsobem a pro její vybavení je nutné použití jiných typů stimulace, je proto s vysokou pravděpodobností také ukazatelem abnormality, pravděpodobně však neodráží dysfunkci tenkých nervových vláken, protože v našem souboru byl tento vzorec významně častější u pacientů s kombinovaným postižením silných a tenkých vláken než u jedinců s izolovaným postižením vláken tenkých (kde se výskyt tohoto typu abnormality nelišil od souboru zdravých kontrol).

Nevýbavnost odpovědi jako spolehlivá známka abnormality SSR však byla v naší studii prokázána na DKK pouze u 9 % pacientů s NTV. Častěji byla tato abnormalita zachycena u pacientů s kombinovaným postižením vláken tenkých a silných, kde jsme ji prokázali

u 1/3 všech zařazených jedinců. Vyšší výskyt abnormit u této skupiny pacientů zřejmě odráží skutečnost, že u pacientů se smíšeným postižením silných a tenkých vláken je postižení senzitivních tenkých nervových vláken pokročilejší než u jedinců s izolovanou NTV [15] a lze u nich častěji předpokládat i postižení vláken autonomních. Zcela raritní pak byla nevýbavnost odpovědi na HKK (kde byla zachycena pouze u jednoho pacienta s NTV). Nevýbavnost SSR tedy sice představuje spolehlivou abnormitu, senzitivita tohoto parametru v diagnostice NTV je však nízká. Důvody diskrepance nízké senzitivity nevýbavnosti odpovědi v naší studii s některými dříve publikovanými pracemi [9] jsou dominantně podmíněny metodicky a byly vysvětleny výše. Při zaměření na diagnostiku NTV se nicméně metodika použitá v naší studii jeví jako racionálnější. Určitý podíl na rozdílných výsledcích obou studií pak může mít i odlišné spektrum pacientů. Ve studii publikované Brilem et al měla většina pacientů abnormitu kondukčních studií periferních nervů a/nebo vibračního citu jako známku dysfunkce silných nervových vláken [9]. Lze u nich tedy předpokládat více vyjádřené postižení tenkých nervových vláken [15], vč. častější léze autonomních vláken, což je pravděpodobně jedním z důvodů vyšší prokázané senzitivity vyšetření SSR v této studii [9] v porovnání s výsledky naší studie. Také v našem souboru pacientů s kombinovaným postižením silných a tenkých nervových vláken jsme prokázali nevýbavnost odpovědi základní intenzitou elektrického proudu podstatně častěji (u 47 % pacientů) než u jedinců s izolovaným postižením vláken tenkých.

Reprodukovatelnost odpovědí (počet vybavených odpovědí z počtu stimulací) byla v našem souboru prokazatelně nižší v obou souborech pacientů s neuropatií (tedy při postižení tenkých nervových vláken i jeho kombinaci s postižením vláken silných) než u zdravých kontrol. Tento parametr je tudíž také možné považovat za poměrně spolehlivý ukazatel dysfunkce tenkých autonomních nervových vláken a méně než 40 % vybavitelných odpovědí je pravděpodobnou známkou dysfunkce SSR.

Všechny ostatní parametry SSR (latence, amplitudy) byly v naší studii hodnoceny pouze u odpovědí získaných elektrickou stimulací (z analýzy byli tedy vyloučeni nejen pacienti s odpovědí nevýbavnou žádným typem stimulace, ale i jedinci s odpovědí evokovatelnou pouze prudkým inspiem).

Důvodem pro vyloučení odpovědí stimulovaných prudkým inspiem byla v minulosti prokázaná odlišnost parametrů odpovědi výbavných tímto typem stimulace. Shahani et al prokázali u zdravých jedinců statisticky významně vyšší amplitudu odpovědi po stimulaci prudkým inspiem než po stimulaci elektrické. Také hodnocení latencí je při stimulaci prudkým inspiem málo spolehlivé a stejně tak lze při tomto typu stimulace očekávat vyšší intra- i interindividuální variabilitu obou parametrů, protože stimulační podnět nelze validně kvantifikovat ani standardizovat [1].

Latence SSR odpovědi v naší studii plně odpovídaly dosud publikovaným normálním hodnotám tohoto parametru [2,9,16]. Průměrné ani minimální latence nevykázovaly na HKK ani DKK statisticky signifikantní rozdíly mezi zdravými kontrolami a pacienty s neuropatií silných ani tenkých vláken. Také výskyt abnormit tohoto parametru při srovnání s věkově stratifikovanými normativními daty byl nízký a ze statistického hlediska se nelišil od výskytu ojedinělých abnormálních nálezů v souboru zdravých kontrol. Tyto výsledky jsou zcela v korelaci s dalšími publikovanými soubory pacientů s polyneuropatií [9] a implikují skutečnost, že se hodnocení latencí SSR v diagnostice dysfunkce polyneuropatie tenkých ani silných nervových vláken nejeví jako přínosné.

Význam hodnocení amplitud je méně jednoznačný. Naše studie prokázala hraničně statisticky významný pokles amplitud SSR odpovědi u pacientů s neuropatií v porovnání se zdravými kontrolami, a to především na HKK (a méně na DKK, kde byl přítomen pouze trend v tomto smyslu, bez statistické významnosti). Rozdíly však byly patrné pouze u pacientů s kombinovaným postižením silných a tenkých nervových vláken, zatímco u pacientů s izolovaným postižením tenkých nervových vláken nebyla významná redukce amplitud SSR odpovědi zachycena. Podobně i výskyt abnormit amplitud odpovědí ve srovnání s věkově stratifikovanými normativními daty byl vyšší pouze u pacientů s kombinovaným postižením silných a tenkých vláken, ale nikoli u jedinců s izolovanou NTV. Tyto nálezy naznačují, že redukce amplitud SSR pravděpodobně není spolehlivou známkou dysfunkce tenkých nervových vláken, ale může souviset např. s nedostatečnou intenzitou stimulace při dysfunkci silných vláken v aferentní části reflexního oblouku. Rozdíly absolutních hodnot amplitud mezi jednotlivými skupinami

pacientů v naší studii byly navíc velmi malé a prokázali jsme široký překryv hodnot amplitud odpovědi mezi všemi hodnocenými soubory a jejich vysokou variabilitu, což dále významně limituje validitu hodnocení tohoto parametru. V souhrnu tak naše nálezy (v korelaci s dalšími publikovanými pracemi – např. Bril et al [9]) neprokázaly přínos hodnocení amplitud SSR v diagnostickém procesu pacientů s polyneuropatií, zejména pak ne v diagnostice dysfunkce tenkých nervových vláken.

Jako poměrně překvapivá se v naší studii může jevit vyšší statistická významnost rozdílů amplitud mezi pacienty s neuropatií a zdravými kontrolami na HKK než na DKK (kdy by dle očekávání měly být změny související s periferní neuropatií více vyjádřeny). Tyto rozdíly jsou však podmíněny statistickou metodologií a souvisí s poměrně malým počtem jedinců s neuropatií a hodnotitelnou odpovědí SSR na DKK. Důvodem je častá nevýbavnost SSR na DKK a také skutečnost, že ze statistických analýz byli z výše uvedených důvodů vyřazeni pacienti s odpovědí výbavnou pouze po stimulaci prudkým inspiem. Nižší počet hodnocených jedinců pak samozřejmě snižuje významnost zachycených rozdílů.

Jedním z přínosů naší studie je vytvoření normativních dat pro řadu hodnocených parametrů na poměrně rozsáhlém souboru zdravých dobrovolníků. Naše výsledky prokázaly v souboru zdravých kontrol mírnou negativní korelaci řady hodnocených parametrů (zejména amplitud odpovědí a jejich reprodukovatelnosti) s věkem. Tyto nálezy jsou očekávatelné vzhledem k obecně známým, věkově podmíněným změnám většiny elektrofyziologických parametrů. Korelace SSR parametrů s věkem je však pouze mírná, což je zřejmě důvod, proč nebyla v některých předešlých studiích s podstatně menšími soubory zdravých dobrovolníků prokázána [9]. Průkaz korelace parametrů s věkem současně implikuje nutnost použití věkově stratifikovaných normativních dat, která poskytuje naše studie.

Výsledky SSR a využitelnost metodiky jsou významně limitovány variabilitou odpovědi. Hoeldtke et al našli při opakovaném vyšetření zdravých jedinců během téhož dne průměrnou intraindividuální variabilitu amplitud kolem 35 %, zatímco variabilita latencí byla pouze 8 % [14]. Námi zjištěné hodnoty CV jsou prakticky identické a je nutno je zohlednit při interpretaci nálezů a zejména při longitudinálním sledování pacientů, resp. při

hodnocení event. změn jednotlivých parametrů SSR (ať už v souvislosti s přirozeným vývojem onemocnění nebo např. v souvislosti s event. terapeutickou intervencí). Variabilita amplitud i latencí je obdobná na HKK i DKK a významně se neliší ani mezi zdravými jedinci a pacienty s periferní neurogenní lézí.

V souhrnu prezentovaná studie poskytla validní normativní data pro řadu hodnocených parametrů SSR a potvrdila abnormální nálezy SSR u části pacientů s periferními neuropatiemi. Postižení tenkých autonomních vláken je však touto metodou prokazatelné pouze u malé části pacientů s čistou NTV (u nichž v našem souboru senzitivita SSR vyšetření nepřesáhla 10 % pro žádný z hodnocených parametrů vč. nevýbavnosti odpovědi jako nejspolehlivějšího typu abnormality). Daleko častěji je abnormita testu prokazována u pacientů s polyneuropatií s kombinovaným postižením tenkých a silných nervových vláken (u nichž je současně pravděpodobnější těžší stupeň postižení vláken tenkých). Ani v této skupině však senzitivita testu v našem souboru nepřesáhla 33 %. Při zohlednění nízké specifity SSR tedy SSR není optimální jako jediný diagnostický test NTV.

Seznam použitých zkratk

SSR – sympatická kožní odpověď (Sympathetic Skin Response)
 QSART – kvantitativní sudomotorický test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test)
 NTV – neuropatie tenkých vláken
 PNP – polyneuropatie s kombinovaným postižením silných a tenkých vláken
 ZK – zdravé kontroly
 HKK – horní končetiny
 DKK – dolní končetiny
 mA – miliampér
 ms – milisekunda
 CV – variační koeficient
 CV_{intra} – intraindividuální variační koeficient
 CV_{inter} – interindividuální variační koeficient

Literatura

- Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response – a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(5): 536–542.
- Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009; 19(2): 79–87. doi: 10.1007/s10286-008-0506-8.
- Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006; 33(1): 6–20.
- Wang GH. The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. *Am J Phys Med* 1957; 36(5): 295–320.
- Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 52 (Suppl): 277–282.
- Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sym-

pathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985; 67(2): 239–251.

- Baba M, Watahiki Y, Matsunaga M, Takebe K. Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988; 28(5): 277–283.
- Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci* 1995; 129(2): 81–89.
- Bril V, Nyunt M, Ngo M. Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23(9): 1427–1430.
- Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26(2): 173–188.
- Wang HX, Jia ZR, Shi X, Liang W, Sun XR, Huang YN. Significance of sympathetic skin response in diagnosis diabetic small fiber neuropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88(25): 1753–1755.
- Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(3): 146–150. doi: 10.1097/RHU.0000000000000089.
- El-Badawy MA, El Mikkawy DM. Sympathetic Dysfunction in Patients with Chronic Low Back Pain and Failed Back Surgery Syndrome. *Clin J Pain* 2015; in press.
- Hoeldtke RD, Davis KM, Hsieh PB, Gaspar SR, Dworin GE. Autonomic surface potential analysis: assessment of reproducibility and sensitivity. *Muscle Nerve* 1992; 15(8): 926–931.
- Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, Sommer C. Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med* 2008; 25(6): 692–699. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02446.x.
- Kucera P, Goldenberg Z, Kurka E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105(3): 108–116.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti



platinový partner



zlatý partner



stříbrný partner

Literatura

1. Allmendinger F, Scheuren PS, De Schoenmacker I, et al. Contact-Heat Evoked Potentials: Insights into Pain Processing in CRPS Type I. *J Pain Res.* 2024;17:989-1003. doi:10.2147/JPR.S436645
2. Andrasinova T, Kalikova E, Kopacik R, et al. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain.* 2019;35(1):7-17. doi:10.1097/AJP.0000000000000653
3. Andrejic N, Božovic I, Moradi H, Tataei R, Knezevic NN. Neuropathic pain management: a focused review of current treatments and novel data from main ongoing clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2025;34(4):287-299. doi:10.1080/13543784.2025.2473692
4. Arant KR, Katz JN, Neogi T. Quantitative sensory testing: identifying pain characteristics in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(1):17-31. doi:10.1016/j.joca.2021.09.011
5. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018;22(2):216-241. doi:10.1002/ejp.1140
6. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain.* 2009;10(6):556-572. doi:10.1016/j.jpain.2009.02.002
7. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):456-466. doi:10.1016/S1474-4422(18)30071-1
8. Attal N, Bouhassira D, Colvin L. Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. *Br J Anaesth.* 2023;131(1):79-92. doi:10.1016/j.bja.2023.04.021
9. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(1-2):46-50. doi:10.1016/j.neurol.2018.08.005
10. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain.* 2013;154(9):1807-1819. doi:10.1016/j.pain.2013.05.047

11. Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic pain questionnaire--short form. *Clin J Pain*. 2003;19(5):315-316. doi:10.1097/00002508-200309000-00005
12. Backonja MM, Walk D, Edwards RR, et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain*. 2009;25(7):641-647. doi:10.1097/AJP.0b013e3181a68c7e
13. Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*. 2017;595(13):4159-4166. doi:10.1113/JP274165
14. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-819. doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5
15. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 1):S2-S12. doi:10.1093/pm/pnz075
16. Beckers P, Charlier M, Azria-Richter L, et al. Implication of system xc⁻ in complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation and associated nociceptive sensitization. *Neuropharmacology*. 2025;269:110340. doi:10.1016/j.neuropharm.2025.110340
17. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-157. doi:10.1016/s0304-3959(00)00482-6
18. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005;6(3):149-158. doi:10.1016/j.jpain.2004.11.007
19. Bordeleau M, Vincenot M, Backonja M, et al. Beyond numbers: integrating qualitative analysis into quantitative sensory testing for neuropathic pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1351602. doi:10.3389/fpain.2024.1351602
20. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36. doi:10.1016/j.pain.2004.12.010

21. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-257. doi:10.1016/j.pain.2003.12.024
22. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25. doi:10.1016/j.neurol.2018.09.016
23. Bułdyś K, Górnicki T, Kałka D, et al. What Do We Know about Nociceptive Pain?. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(12):1794. doi:10.3390/healthcare11121794
24. Bursova S, Dubovy P, Vlckova-Moravcova E, et al. Expression of growth-associated protein 43 in the skin nerve fibers of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2012;315(1-2):60-63. doi:10.1016/j.jns.2011.11.038
25. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries : A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):730-738. doi:10.7326/M19-3601
26. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*. 2011;152(2):410-418. doi:10.1016/j.pain.2010.11.012
27. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097. doi:10.1016/S0140-6736(21)00393-7
28. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2004;11(3):153-162. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00791.x
29. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):35-42. doi:10.1007/s40122-017-0087-0
30. Damci A, Schruers KRJ, Leue C, Faber CG, Hoeijmakers JGJ. Anxiety and depression in small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2022;27(4):291-301. doi:10.1111/jns.12514
31. Descalzi G, Mitsi V, Purushothaman I, et al. Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression. *Sci Signal*. 2017;10(471):eaaj1549. doi:10.1126/scisignal.aaj1549

32. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1912-1925. doi:10.1093/brain/awn093
33. Divisova S, Vlckova E, Srotova I, et al. Intraepidermal nerve-fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2016;33(5):650-654. doi:10.1111/dme.12890
34. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492.
35. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301. doi:10.1152/physrev.00045.2019
36. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-2110. doi:10.1016/S0140-6736(21)00392-5
37. Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Med*. 2021;10(15):3420. doi:10.3390/jcm10153420
38. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-1920. doi:10.1185/030079906X132488
39. Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, Baron R. The painDETECT project - far more than a screening tool on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):1033-1057. doi:10.1185/03007995.2016.1157460
40. Garbino JA, Kirchner DR, França MC Jr. A-waves are associated with neuropathic pain in leprosy. *Muscle Nerve*. 2023;67(2):165-168. doi:10.1002/mus.27759
41. Garcia-Larrea L, Hagiwara K. Electrophysiology in diagnosis and management of neuropathic pain. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):26-37. doi:10.1016/j.neurol.2018.09.015
42. Gaul C, Eschaliér A. Dose can help to achieve effective pain relief for acute mild to moderate pain with over-the-counter paracetamol. *Open Pain J*. 2018;11:12-20. doi:10.2174/1876386301811010012

43. Granovsky Y, Anand P, Nakae A, et al. Normative data for A δ contact heat evoked potentials in adult population: a multicenter study. *Pain*. 2016;157(5):1156-1163. doi:10.1097/j.pain.0000000000000495
44. Guiloff RJ, Campero M, Barraza GR, Treede RD, Matamala JM, Castillo JL. Pain-Related Vertex Evoked Potentials. Comparison of Surface Electrical to Heat Stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2023;40(7):616-624. doi:10.1097/WNP.0000000000000929
45. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14-27. doi:10.1016/j.pain.2010.07.031
46. Hamdan A, Galvez R, Katati M. Shedding light on neuropathic pain: Current and emerging tools for diagnosis, screening, and quantification. *SAGE Open Med*. 2024;12:20503121231218985. doi:10.1177/20503121231218985
47. Hubli M, Leone C. Clinical neurophysiology of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol*. 2024;179:125-154. doi:10.1016/bs.irn.2024.10.005
48. Hughes S, Vollert J, Freeman R, Forstenpointner J. Quantitative Sensory Testing - From bench to bedside. *Int Rev Neurobiol*. 2024;179:67-90. doi:10.1016/bs.irn.2024.10.011
49. Cherif F, Zouari HG, Cherif W, Hadded M, Cheour M, Damak R. Depression Prevalence in Neuropathic Pain and Its Impact on the Quality of Life. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7408508. doi:10.1155/2020/7408508
50. Joppekova L, Betík A, Bakosova L, et al. Dermatomal Contact Heat Evoked Potentials for the Detection of Subclinical Cervical Spinal Cord Injury in Asymptomatic Degenerative Cervical Cord Compression. *Eur J Neurol*. 2025;32(12):e70454. doi:10.1111/ene.70454
51. Kataria S, Patel U, Yabut K, et al. Recent Advances in Management of Neuropathic, Nociceptive, and Chronic Pain: A Narrative Review with Focus on Nanomedicine, Gene Therapy, Stem Cell Therapy, and Newer Therapeutic Options. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28(5):321-333. doi:10.1007/s11916-024-01227-5
52. Kec D, Rajdova A, Raputova J, et al. Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: A multicentre observational cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2022;26(2):370-389. doi:10.1002/ejp.1865

53. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*. 2021;397(10289):2111-2124. doi:10.1016/S0140-6736(21)00794-7
54. Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162(11):2629-2634. doi:10.1097/j.pain.0000000000002324
55. Kosek E. The concept of nociplastic pain-where to from here?. *Pain*. 2024;165(11S):S50-S57. doi:10.1097/j.pain.0000000000003305
56. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain*. 2003;19(5):306-314. doi:10.1097/00002508-200309000-00004
57. La Cesa S, Di Stefano G, Leone C, et al. Skin denervation does not alter cortical potentials to surface concentric electrode stimulation: A comparison with laser evoked potentials and contact heat evoked potentials. *Eur J Pain*. 2018;22(1):161-169. doi:10.1002/ejp.1112
58. Lauria G, Morbin M, Lombardi R, et al. Axonal swellings predict the degeneration of epidermal nerve fibers in painful neuropathies. *Neurology*. 2003;61(5):631-636. doi:10.1212/01.wnl.0000070781.92512.a4
59. Lejeune N, Petrossova E, Frahm KS, Mouraux A. High-speed heating of the skin using a contact thermode elicits brain responses comparable to CO₂ laser-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2023;146:1-9. doi:10.1016/j.clinph.2022.11.008
60. Li Z, Li X, Liu J, et al. Molecular Mechanisms of Chronic Pain and Therapeutic Interventions. *MedComm* (2020). 2025;6(8):e70325. doi:10.1002/mco2.70325
61. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(7):3278-3291. doi:10.1007/s12325-020-01388-w
62. Lima Pessôa B, Davidovich E, Nascimento O, Hauwanga WN, McBenedict B. Persistent Spinal Pain Syndrome: A Study of Contact Heat-Evoked Potentials. *Cureus*. 2025;17(3):e80174. doi:10.7759/cureus.80174
63. Mackey IG, Dixon EA, Johnson K, Kong JT. Dynamic Quantitative Sensory Testing to Characterize Central Pain Processing. *J Vis Exp*. 2017;(120):54452. doi:10.3791/54452

64. Madsen CS, Finnerup NB, Baumgärtner U. Assessment of small fibers using evoked potentials. *Scand J Pain*. 2014;5(2):111-118.
doi:10.1016/j.sjpain.2013.11.007
65. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol*. 2013;13(5):292-307. doi:10.1136/practneurol-2013-000536
66. Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(8):957-966. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.03.010
67. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e283. doi:10.1016/j.bja.2019.03.023
68. Mistry J, Heneghan NR, Noblet T, Falla D, Rushton A. Diagnostic utility of patient history, clinical examination and screening tool data to identify neuropathic pain in low back related leg pain: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):532. doi:10.1186/s12891-020-03436-6
69. Mobasheri A, Morlion B, Sethi VS, Cardoso M, Della Pasqua O, Kalita P. Combination vs. single-drug nonprescription analgesics for acute pain management: A narrative review. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(10):2796-2816. doi:10.1002/bcp.70180
70. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-352.
doi:10.1016/j.neurol.2020.01.361
71. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. Quantitative sensorische Testung (QST). *Schmerz*. 2021;35(Suppl 3):153-160. doi:10.1007/s00482-015-0093-2
72. Naranjo C, Del Reguero L, Moratalla G, Hercberg M, Valenzuela M, Failde I. Anxiety, depression and sleep disorders in patients with diabetic neuropathic pain: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(12):1201-1209.
doi:10.1080/14737175.2019.1653760

73. Nurmikko T, Mugan D, Leitner A, Huygen FJPM. Quantitative Sensory Testing in Spinal Cord Stimulation: A Narrative Review. *Neuromodulation*. 2024;27(6):1026-1034. doi:10.1016/j.neurom.2024.03.005
74. Opsommer E, Korogod N, Stockinger L, Landmann G. Multimodal sensory evaluation of neuropathic spinal cord injury pain: an experimental study. *Spinal Cord*. 2021;59(8):842-854. doi:10.1038/s41393-020-00607-z
75. Paredes AC, Pinto JM, Almeida A, Pinto PR. Predictive value of quantitative sensory testing for acute and chronic postsurgical pain after total joint arthroplasty: a systematic review. *Pain*. 2022;163(3):e385-e400. doi:10.1097/j.pain.0000000000002385
76. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, et al. Can NSAIDs and Acetaminophen Effectively Replace Opioid Treatment Options for Acute Pain?. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(9):1119-1126. doi:10.1080/14656566.2021.1901885
77. Petersen KK, Vaegter HB, Stubhaug A, et al. The predictive value of quantitative sensory testing: a systematic review on chronic postoperative pain and the analgesic effect of pharmacological therapies in patients with chronic pain. *Pain*. 2021;162(1):31-44. doi:10.1097/j.pain.0000000000002019
78. Pfau DB, Geber C, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):199-206. doi:10.1007/s11916-012-0261-3
79. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1555-1565. doi:10.1185/030079906X115702
80. Raputova J, Rajdova A, Vollert J, et al. Continuum of sensory profiles in diabetes mellitus patients with and without neuropathy and pain. *Eur J Pain*. 2022;26(10):2198-2212. doi:10.1002/ejp.2034
81. Raputova J, Srotova I, Vlckova E, et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain*. 2017;158(12):2340-2353. doi:10.1097/j.pain.0000000000001034
82. Rodrigues P, da Silva B, Trevisan G. A systematic review and meta-analysis of neuropathic pain in multiple sclerosis: Prevalence, clinical types, sex dimorphism,

- and increased depression and anxiety symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;154:105401. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105401
83. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006;10(1):77-88. doi:10.1016/j.ejpain.2005.02.003
 84. Rosner J, de Andrade DC, Davis KD, et al. Central neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):73. doi:10.1038/s41572-023-00484-9
 85. Rosner J, de Andrade DC, Davis KD, et al. Central neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):73. doi:10.1038/s41572-023-00484-9
 86. Rosner J, Hostettler P, Scheuren PS, et al. Normative data of contact heat evoked potentials from the lower extremities. *Sci Rep*. 2018;8(1):11003. doi:10.1038/s41598-018-29145-8
 87. Rosner J, Shirvalkar P, de Andrade DC. Neuropathic pain - A clinical primer. *Int Rev Neurobiol*. 2024;179:41-65. doi:10.1016/bs.irn.2024.10.014
 88. Rubin DI. Needle Electromyography Waveforms During Needle Electromyography. *Neurol Clin*. 2021;39(4):919-938. doi:10.1016/j.ncl.2021.06.003
 89. Sachau J, Baron R. Neuropathic pain therapy: a puzzle of different approaches to stratify patients. *Pain*. 2021;162(4):993-994. doi:10.1097/j.pain.0000000000002120
 90. Smith PA. Neuropathic pain; what we know and what we should do about it. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1220034. doi:10.3389/fpain.2023.1220034
 91. Somensi DN, de Sousa EJS, Lopes GL, de Sousa GC, Xavier MB. Clinical and electrophysiological characteristics of neuropathic pain in leprosy patients: A prospective cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(5):641-644. doi:10.25259/IJDVL_917_19
 92. Srotova I, Kocica J, Vollert J, et al. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain*. 2021;25(3):573-594. doi:10.1002/ejp.1695
 93. Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J. A-waves increase the risk of developing neuropathy. *Brain Behav*. 2017;7(8):e00760. doi:10.1002/brb3.760

94. Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA. Corneal confocal microscopy to assess diabetic neuropathy: an eye on the foot. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1179-89. doi: 10.1177/193229681300700509.
95. Tedeschi R, Giorgi F, Platano D, Berti L. Classifying Low Back Pain Through Pain Mechanisms: A Scoping Review for Physiotherapy Practice. *J Clin Med*. 2025;14(2):412. doi:10.3390/jcm14020412
96. Thouaye M, Yalcin I. Neuropathic pain: From actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons. *Pharmacol Ther*. 2023;251:108546. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108546
97. Timmerman H, Wilder-Smith OH, Steegers MA, Vissers KC, Wolff AP. The added value of bedside examination and screening QST to improve neuropathic pain identification in patients with chronic pain. *J Pain Res*. 2018;11:1307-1318. doi:10.2147/JPR.S154698
98. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-1635. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
99. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-1635. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
100. Treede RD. The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain*. 2019;160 Suppl 1:S66-S69. doi:10.1097/j.pain.0000000000001544
101. Truini A. A Review of Neuropathic Pain: From Diagnostic Tests to Mechanisms. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40122-017-0085-2.
102. Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, et al. Joint European Academy of Neurology-European Pain Federation-Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2023;30(8):2177-2196. doi:10.1111/ene.15831
103. Tutelman PR, MacKenzie NE, Chambers CT, et al. Quantitative sensory testing for assessment of somatosensory function in children and adolescents: a scoping review. *Pain Rep*. 2024;9(3):e1151. doi:10.1097/PR9.0000000000001151

104. Uddin Z, MacDermid JC. Quantitative Sensory Testing in Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Med.* 2016;17(9):1694-1703.
doi:10.1093/pm/pnv105
105. Vagaska E, Litavcova A, Srotova I, et al. Do lumbar magnetic resonance imaging changes predict neuropathic pain in patients with chronic non-specific low back pain?. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(17):e15377.
doi:10.1097/MD.00000000000015377
106. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654-662. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013
107. VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, et al. Sensitivity of the DN4 in Screening for Neuropathic Pain Syndromes. *Clin J Pain.* 2018;34(1):30-36.
doi:10.1097/AJP.0000000000000512
108. Verdugo RJ, Matamala JM, Inui K, et al. Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: Report from an IFCN expert group. *Clin Neurophysiol.* 2022;136:13-38. doi:10.1016/j.clinph.2022.01.002
109. Vieira WF, Coelho DRA, Litwiler ST, et al. Neuropathic pain, mood, and stress-related disorders: A literature review of comorbidity and co-pathogenesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;161:105673.
doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105673
110. Vincenot M, Beaulieu LD, Gendron L, Marchand S, Léonard G. Reliability and minimal detectable change of dynamic temporal summation and conditioned pain modulation using a single experimental paradigm. *PLoS One.* 2024;19(7):e0307556. doi:10.1371/journal.pone.0307556
111. Wang S, Ren S, Lv S, et al. The Analgesic and Antidepressant Role of Oxytocin-Containing Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus in Mice With Spared Nerve Injury. *J Neuroendocrinol.* 2025;37(8):e70045.
doi:10.1111/jne.70045
112. Weaver KR, Griffioen MA, Klinedinst NJ, et al. Quantitative Sensory Testing Across Chronic Pain Conditions and Use in Special Populations. *Front Pain Res (Lausanne).* 2022;2:779068. doi:10.3389/fpain.2021.779068
113. Weng X, Smith T, Sathish J, Djouhri L. Chronic inflammatory pain is associated with increased excitability and hyperpolarization-activated current

(Ih) in C- but not A δ -nociceptors. *Pain*. 2012;153(4):900-914.

doi:10.1016/j.pain.2012.01.019

114. Wu SW, Wang YC, Hsieh PC, et al. Biomarkers of neuropathic pain in skin nerve degeneration neuropathy: contact heat-evoked potentials as a physiological signature. *Pain*. 2017;158(3):516-525. doi:10.1097/j.pain.0000000000000791
115. Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: insight from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:154-164. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.002
116. Yilmazer C, D'haeseleer M, Soler B, et al. Assessing pain in multiple sclerosis: Test-retest reliability of patient-reported outcome measures and accuracy of screening tools. *Mult Scler*. 2025;31(4):474-488. doi:10.1177/13524585241310139
117. Yoo YM, Kim KH. Current understanding of nociplastic pain. *Korean J Pain*. 2024;37(2):107-118. doi:10.3344/kjp.23326
118. Zou H, Pu W, Zhou J, et al. Noradrenergic Locus Coeruleus-CA3 Activation Alleviates Neuropathic Pain and Anxiety- and Depression-Like Behaviors by Suppressing Microglial Neuroinflammation in SNI Mice. *CNS Neurosci Ther*. 2025;31(3):e70360. doi:10.1111/cns.70360

Obsah

Poruchy fertility u neurologických onemocnění	2
Základní pojmy a epidemiologie	2
Příčiny poruch fertility u mužů	4
Příčiny poruch fertility u žen	6
Diagnostika poruch plodnosti.....	11
Prevence a terapie poruch plodnosti	12
Poruchy plodnosti asociované s neurologickými onemocněními.....	14
Geneticky podmíněná neurologická onemocnění spojená s poruchami plodností	14
Centrální poruchy – hypothalamo-hypofyzární osa a jejich vliv	15
Nádory CNS a paraselární léze	15
Neurodegenerativní onemocnění	16
Autoimunitní onemocnění	16
Epilepsie	19
Spinální a supraspinální centra, autonomní nervový systém	21
Vliv postižení periferního nervového systému na poruchy plodnosti	22
Poruchy plodnosti a neuromuskulární onemocnění	24
Terapie poruch plodnosti ve vztahu k neurologickým onemocněním.....	29
Poruchy plodnosti a kvalita života	33
Soubor komentovaných prací	36

**PORUCHY FERTILITY U
NEUROLOGICKÝCH
ONEMOCNĚNÍ**

Poruchy fertility u neurologických onemocnění

Základní pojmy a epidemiologie

Poruchy plodnosti představují významné zdravotní i společenské problémy současnosti. Infertilita se obvykle definuje jako neschopnost dosáhnout klinického těhotenství po 12 měsících pravidelného nechráněného pohlavního styku (Borght, Wyns, 2018; Carson et Kallen, 2021). Postihuje zhruba 8–12 % párů v reprodukčním věku, přičemž prevalence se liší mezi jednotlivými regiony a je vyšší zejména v rozvinutých zemích s vyšším věkem rodičovství (Borght, Wyns, 2018). Rozlišuje se primární infertilita (žena nikdy neotěhotněla) a sekundární infertilita (v minulosti již těhotenství proběhlo) (Borght, Wyns, 2018; WHO, 2021).

Poruchy fertility se v klinické praxi klasifikují především podle etiopatogenetického mechanismu a podle anatomické úrovně reprodukčního systému, na které dochází k poruše. Toto třídění umožňuje systematický diagnostický postup a cílenou terapeutickou strategii.

Z hlediska anatomického členění se rozlišují poruchy postihující úroveň hypotalamo–hypofyzárně–gonadální osy (hypothalamus–hypofýza–ovarium/testis). U žen se dále příčiny infertility dělí na poruchy na úrovni tubárního transportu (vejcovody) a poruchy související suterinním prostředím (děloha). Analogicky u mužů se jako příčiny infertility rozlišují posttestikulární poruchy (tzv. obstrukční, tedy poruchy transportu spermií ve vývodných cestách) a poruchy akcesorních pohlavních žláz a ejakulace (poruchy prostaty, semenných váčků, ejakulačních mechanismů).

Z hlediska etiologického mechanismu lze poruchy fertility rozdělit na geneticky podmíněné, endokrinní, infekční, imunologické a funkční. Takto strukturované členění umožňuje racionální diagnostický algoritmus a vytváří předpoklad pro individualizovanou terapeutickou strategii zaměřenou na primární příčinu poruchy (Borght, Wyns, 2018; WHO, 2021).

Na poruchách fertility se u obou pohlaví může potenciálně podílet také životní styl – kouření, obezita, metabolický syndrom, nadměrný příjem alkoholu, deficit vitamínu D, některé léky a expozice toxickým látkám v prostředí (Borght, Wyns, 2018, WHO, 2021; Bendarska-Czerwińska et al., 2023).

Asi 10–15 % párů má tzv. nevysvětlenou infertilitu, kdy standardní vyšetření neodhalí příčinu. Předpokládá se, že v těchto případech mohou hrát roli subklinické poruchy gametogeneze, imunologické faktory nebo jemné poruchy endometriální receptivity (Carson, Kallen, 2021).

Příčiny poruch fertility u mužů

Poruchy mužské plodnosti se podílejí přibližně na 30–50 % případů infertility a mohou vznikat na různých úrovních reprodukčního systému – od centrální hormonální regulace přes testikulární funkci až po transport a ejakulaci spermií (Agarwal et al., 2021).

Mezi hlavní etiologické faktory patří genetické a chromozomální abnormality, jako Klinefelterův syndrom, mikrolece oblasti AZF (Azoospermia Factor) na Y chromozomu, mutace CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) nebo Kallmannův syndrom. Tyto stavy vedou k poruše vývoje gonád či selhání spermatogeneze a klinicky se manifestují především výrazným snížením počtu spermií (Agarwal et al., 2021).

Významnou roli hrají také poruchy hypothalamo-hypofyzární osy, včetně deficitu GnRH (gonadotropin-releasing hormone), hypogonadotropního hypogonadismu a dysregulace gonadotropinů, které vedou ke snížené produkci testosteronu a spermií (Agarwal et al., 2021). Fertilitou mohou také negativně ovlivnit vrozené a získané poruchy varlat (např. kryptorchismus, torze, nádory, postinfekční orchitida či následky onkologické léčby) a obstrukce vývodných cest, které znemožňují transport spermií do ejakulátu (Agarwal et al., 2021).

Další skupinu představují zánětlivé a imunologické mechanismy, včetně epididymitidy, prostatitidy a přítomnosti antispermatozoidálních protilátek. Tyto procesy vedou k poškození testikulární tkáně a zhoršení kvality spermií, často prostřednictvím zvýšeného oxidačního stresu (Wood et al., 2021).

Významnou roli hrají rovněž faktory životního stylu a zevního prostředí. Kouření, nadměrná konzumace alkoholu, obezita, sedavý způsob života, nevhodná strava a užívání návykových látek jsou spojeny se snížením koncentrace a motility spermií, zvýšenou fragmentací DNA a hormonální dysregulací (Wood et al., 2021). Nepříznivý vliv má také expozice některým chemickým látkám, např. pesticidům, těžkým kovům či organickým rozpouštědlům, ale také ionizujícímu záření či chronickému tepelnému zatížení oblasti šourku. Všechny tyto faktory narušují spermatogenezi a zvyšují oxidační stres s následným poškozením buněčných membrán i genetického materiálu spermií (Skakkebaek et al., 2017).

K dalším významným rizikovým faktorům patří vyšší věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, metabolický syndrom a psychické poruchy, zejména deprese a úzkost, které se u mužů s poruchou plodnosti vyskytují častěji než v běžné populaci (Agarwal et al., 2021; Marozzi et al., 2026).

Navzdory rozsáhlému diagnostickému vyšetření zůstává přibližně 30–50 % případů mužské infertility označováno jako idiopatických, což pravděpodobně odráží komplexní interakci genetických, epigenetických a environmentálních faktorů (Agarwal et al., 2021). Hlavní příčiny mužské infertility shrnuje tabulka 1.

Tab. 1. Hlavní skupiny příčin mužské infertility

Skupina příčin	Příklady
Genetické a chromozomální	Klinefelterův syndrom, mikrodelece AZF, CFTR mutace, Kallmannův syndrom
Endokrinní a testikulární	Hypogonadismus, kryptorchismus, nádory, orchitida, varikokéla
Obstrukční poruchy vývodných cest	Vrozená absence chámovodů, postinfekční / pooperační obstrukce
Záněty a imunologické faktory	Epididymitida, prostatitida, antisperm. protilátky, leukocytospermie
Životní styl	Kouření, alkohol, obezita, drogy, sedavý režim
Environmentální expozice	Toxiny, pesticidy, těžké kovy, teplo, radiace
Systémová a psychická onemocnění	Diabetes mellitus, arteriální hypertenze, metabolický syndrom, deprese, úzkost
Idiopatické	Bez zjistitelné příčiny i přes extenzivní vyšetření

AZF (Azoospermia Factor), oblast na Y chromozomu důležitá pro spermatogenezi; její mikrodelece vede k poruše tvorby spermií (často azoospermii)

CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), gen kódující chloridový kanál; mutace jsou spojeny s cystickou fibrózou a např. vrozenou absencí chámovodů

Příčiny poruch fertility u žen

Ženská infertilita představuje heterogenní skupinu poruch zahrnující ovulační dysfunkci, tubární a uterinní patologii, poruchy endometria, hormonální regulace, genetické faktory i vlivy životního stylu. Jednotlivé etiologické skupiny se často překrývají a u mnoha pacientek se uplatňuje jejich kombinace (Borghet et Wyns, 2018; Marca, Mastellari, 2020).

Nejdůležitějším přirozeným faktorem pro rozvoj ženské infertility je věk. Plodnost žen začíná pozvolna klesat už kolem 25–30 let, prudce pak po 35. roce. Podstatou tohoto jevu je to, že s věkem se výrazně snižuje ovariální rezerva (počet a kvalita oocytů), roste riziko neplodnosti i případného neúspěchu její léčby (Borghet, Wyns, 2018; Park et al., 2021). Předčasná nebo urychlená ztráta zásoby folikulů (diminished ovarian reserve, předčasné ovariální selhání) může být geneticky podmíněná, ale také urychlená kouřením, obezitou, stresem, poruchami spánku, některými chemikáliemi či předchozími operacemi na adnexech (Park et al., 2021).

Vhodným biomarkerem reflektujícím věkem podmíněný pokles počtu oocytů je antimülleriánský hormon (AMH). Jedná se o glykoproteinový hormon z rodiny transformujících růstových faktorů beta – Transforming Growth Factor- β (TGF- β), tedy velké skupiny signálních proteinů podílejících se na růstu, diferenciaci a funkci buněk, zejména v reprodukčním systému. Je produkován granulózovými buňkami preantrálních a malých antrálních folikulů ve vaječníku (Iwase et al., 2023).

AMH začíná stoupat v dětství, vrcholí v rané dospělosti a pak postupně klesá až do menopauzy, kdy se stává nedetekovatelným z důvodu vyčerpání folikulární zásoby (Iwase et al., 2023).

Jeho sérová koncentrace koreluje s počtem preantrálních a malých antrálních folikulů a je proto v současnosti považována za nejpřesnější dostupný biochemický ukazatel ovariální rezervy, tj. kvantitativního vyjádření zbývajících folikulární populace a nepřímo i počtu dostupných oocytů (Moolhuijsen, Visser, 2020). Hladina AMH však nereflektuje kvalitu oocytů (Cedars, 2022). Proto snížená hladina AMH neznamena nížší šanci na otěhotnění, a naopak normální hladina AMH jednoznačně neznamena nenarušenou schopnost otěhotnění u žen (Moolhuijsen, Visser, 2020, Cedars, 2022).

Narozdíl od jiných hormonů (FSH – folikuly stimulační hormon, estradiol) má AMH jen malou cyklickou variabilitu v průběhu menstruačního cyklu, a je proto vhodný k měření prakticky kdykoli (Dewailly et al., 2014). Klinicky se AMH využívá k odhadu ovariální rezervy, k predikci odpovědi na stimulaci při umělém oplodnění a k individualizaci dávek gonadotropinů (Pilsgaard et al., 2018).

AMH může být „falešně“ snižené např. při hypogonadotropním hypogonadismu nebo při užívání hormonální antikoncepce, kde je snížení spíše funkční a reverzibilní (Cedars. 2022; Dewailly et al., 2014).

Problematikou AMH u pacientů se svalovými dystrofiemi se blíže zabýváme ve studii Parmová et al., 2020. Jeho vztah k roztroušené skleróze pak reflektují publikace Šrotová et al., 2015 a Mekiňová et al., 2025. Poslední jmenovaná publikace m.j. zdůrazňuje, že se pohled na problematiku asistované reprodukce a význam AMH u pacientek s RS v poslední dekádě významně změnil, a to v souvislosti se zlepšením diagnostických a terapeutických možností RS. Tento posun je dále podpořen celkově širším využíváním metod asistované reprodukce a volbou individualizovaných léčebných protokolů.

Další významný vliv na plodnost žen mají genetické faktory, které mohou postihovat vývoj vaječníků, oocytů i dělohy a způsobovat ovariální dysgenezi, primární ovariální insuficienci, embryonální ztráty či repetované selhání umělého oplodnění (Yatsenko, Rajkovic, 2019). Mezi nejčastější genetické faktory, které ovlivňují poruchy plodnosti u žen patří například chromozomální abnormality (např. aberantní X-chromozom či naopak jeho chybění v rámci Turnerova syndromu, případně různé nebalancované translokace) i mutace genů zapojených do oogeneze, zrání oocytů a implantace (Yatsenko, Rajkovic, 2019; Borghet et Wyns, 2018).

Poruchy ovulace představují další důležitou příčinu ženské infertility a podílejí se na infertilitě přibližně u 30 % případů (Rababa'h et al., 2022). Jedná se o heterogenní skupinu stavů zahrnující především endokrinní a funkční poruchy regulace osy hypothalamus–hypofýza–ovarium.

Nejčastější příčinou je syndrom polycystických ovaríí (PCOS), který představuje nejrozšířenější endokrinní onemocnění žen v reprodukčním věku a hlavní příčinu anovulační infertility; ovulační poruchy se vyskytují až u 80 % pacientek (Zehravi et al., 2021).

Další významnou jednotkou je hypogonadotropní hypogonadismus, resp. hypothalamická amenorea, charakterizovaná nedostatečnou stimulací hypothalamo-hypofyzárně-ovariální osy, typicky v souvislosti se stresem, nízkou tělesnou hmotností, nadměrnou fyzickou zátěží či chronickými onemocněními (Mörö et al., 2024).

Hyperprolaktinémie představuje další častou příčinu poruch ovulace. Zvýšená hladina prolaktinu inhibuje sekreci GnRH (gonadoliberin, Gonadotropin-Releasing Hormone) a následně gonadotropinů (LH- luteinizační hormon a FSH-folikuly stimulační hormon), což vede k poruchám menstruačního cyklu, amenorei a anovulaci (Haidenberg-David et al., 2024).

Primární ovariální insuficience (dříve předčasné ovariální selhání) je spojena s předčasným útlumem ovariální funkce, nejčastěji na podkladě genetických faktorů, autoimunitních procesů nebo poškození gonád v důsledku onkologické léčby (Yatsenko, Rajkovic, 2019; Borght, Wyns, 2018).

Významnou roli hrají také další endokrinní a metabolické poruchy, včetně onemocnění štítné žlázy (hypo- i hypertyreózy), poruch nadledvin, inzulinové rezistence a obezity, které narušují funkci hypothalamo-hypofyzárně-ovariální osy a menstruační cyklus (Bendarska-Czerwińska et al., 2023).

Zhruba 30–40 % ženské neplodnosti tvoří poškození vejcovodů a malé pánve, ke kterým nejčastěji dochází v důsledku zánětlivých procesů a endometriózy (Bendarska-Czerwińska et al., 2023; Borght, Wyns, 2018; Mastellari, La Marca, 2020).

Poruchy plodnosti mohou vzniknout i na základě postižení dělohy a děložního čípku.

Děložní faktory zahrnují vrozené anomálie (septovaná, dělená, bicornis, unicornis děloha) a získaná onemocnění (myomy, polypy, hyperplazie), které zhoršují implantaci a udržení těhotenství (Bendarska-Czerwińska et al., 2023; Borght et Wyns, 2018; Mastellari, La Marca, 2020).

Cervikální faktory (strukturální anomálie čípku, stenóza, infekce, změny hlenu) mohou mechanicky bránit průniku spermií (Ticconi et al., 2024).

Diskutovaným tématem jsou i imunologické faktory (antifosfolipidové protilátky, anti-endometriální, antitrofoblastové), které mohou zhoršovat implantaci a vést k opakovaným ztrátám těhotenství (Papadimitriou et al., 2022).

Stejně jako v případě poruch plodnosti u mužů, tak i u žen může být plodnost ovlivněna životním stylem, prostředím a psychikou. Systematické přehledy zdůrazňují, že obezita, podvýživa, kouření, alkohol, stres, poruchy spánku, nedostatek či nadbytek pohybu a expozice znečištění zhoršují ovulaci, ovariální rezervu i implantaci embrya (Bendarska-Czerwińska et al., 2023). Dieta západního typu s vysokým glykemickým indexem, nasycenými a trans-tuky je spojena s vyšším rizikem anovulační neplodnosti, zatímco středomořský typ stravy má protektivní efektPozor (Jurczewska, Szostak-Węgierek, 2022).

Významný vliv mají i psychický stres, deprese a úzkost, které ovlivňují hypothalamo hypofyzární osu, hladiny kortizolu a prolaktinu a mohou tak přispívat k poruchám cyklu a snížení kvality oocytů (Qi et al., 2025).

V 15–30 % případů zůstává i přes podrobné vyšetření neplodnost nevysvětlená (Borght, Wyns, 2018). Nejdůležitější příčiny ženské neplodnosti shrnuje tabulka 2.

Tab. 2. Hlavní skupiny příčin ženské neplodnosti

Skupina příčin	Typické příklady
Věk, ovariální rezerva	Vyšší věk, předčasné ovariální selhání, snížení AMH po chemo/radioterapii
Ovulační/endokrinní	Syndrom polycystických ovarií, hyperprolaktinémie, poruchy štítné žlázy, hypothalamická amenorea, primární ovariální insuficience
Tubární/pánevní	Endometrióza, zánětlivá onemocnění malé pánve, pooperační adheze, obstrukce vejcovodů
Uterinní/cervikální/endometriální	Vrozené vady dělohy, myomy, polypy, endometritida, cervikální abnormality
Genetické	Chromozomální aberace, genové mutace postihující oogenezi a implantaci
Infekční/imunologické	Chlamydiové infekce, antifosfolipidové protilátky, další autoprotiilátky

Životní styl a prostředí	Obezita, kouření, alkohol, špatná strava, toxiny, stres
Idiopatická	Bez zřejmé příčiny po kompletním vyšetření

AMH (Anti-Müllerian Hormone) antimülleriánský hormon; marker ovariální rezervy

Diagnostika poruch plodnosti

Diagnostika poruch plodnosti začíná po roce neúspěšného snažení o těhotenství (u žen nad 35 let po 6 měsících) a vždy by měla probíhat souběžně u obou partnerů. Základem je podrobná anamnéza (věk, délka neplodnosti, menstruace, operace, infekce, životní styl) a fyzikální, gynekologické a andrologické vyšetření (Carson, Kallen, 2021).

U žen se hodnotí ovulace (hormonální profil, zejména luteální progesteron), děložní dutina a průchodnost vejcovodů pomocí ultrazvuku, hysterosalpingografie či moderních ultrazvukových metod (např. HyCoSy - hysterosalpingo-contrast sonography, ultrazvukové vyšetření průchodnosti vejcovodů pomocí kontrastní látky), případně invazivně laparoskopii a hysteroskopií, které umožní přímo zhodnotit dělohu, vejcovody, vaječníky i peritoneum a současně drobné patologie ošetřit. U některých pacientek se doplňuje i genetické vyšetření (Carson, Kallen, 2021).

U mužů je klíčovým vyšetřením spermiogram, při odchylkách se doplňuje hormonální profil, genetické testy a ultrazvuk varlat a vývodných cest (Carson, Kallen, 2021).

Prevence a terapie poruch plodnosti

Prevence poruch plodnosti stojí na kombinaci časování těhotenství, zdravého životního stylu a informovaného plánování. Klíčovým faktorem je, jak již bylo opakovaně zmíněno, že plodnost žen začíná výrazněji klesat už po 30., resp. 32. roce. Po 35. roce se pak výrazně zvyšuje riziko neplodnosti i těhotenských komplikací; asistovaná reprodukce přitom nedokáže věkem podmíněný pokles plodnosti plně kompenzovat (Delbaere et al., 2020).

Odborné společnosti proto zdůrazňují, že ženy a páry by měly být reálně informovány o věkovém poklesu plodnosti, aby – pokud chtějí biologické děti – neodkládaly první těhotenství příliš dlouho, a současně měly šanci dosáhnout plánovaného počtu dětí (Delbaere et al., 2020; Fauser et al., 2024).

Důležitá je i předkoncepční péče a poradenství – pravidelné gynekologické prohlídky, včasná léčba chronických onemocnění a možnost probrat reprodukční plány (včetně realistických limitů metod, jako je zmrazení oocytů) s lékařem (Hammarberg et al., 2022).

Volba případné terapie závisí na příčině, věku partnerů, délce neplodnosti a preferencích páru (Awonuga et al., 2025).

Základ představují režimová a preventivní opatření, jako je úprava hmotnosti, omezení kouření a konzumace alkoholu a dále případná léčba infekcí a prevence pánevních zánětů (WHO, 2021; Bendarska-Czerwińska et al., 2023, Delbaere et al., 2020; Hammarberg et al., 2022; Fauser et al., 2024).

V poslední době je také diskutována role vitaminu D na poruchy plodnosti, který je důležitý pro řadu klíčových kroků reprodukce – od zrání gamet přes ovulaci, implantaci až po udržení těhotenství. Nedostatek je konzistentně asociován s poruchami plodnosti (PCOS, endometrióza, menstruační dysfunkce, opakované potraty) a horšími výsledky léčby neplodnosti, ale kauzální vztah a optimální strategie suplementace ještě nejsou zcela vyjasněny (van Tienhoven et al., 2025).

V rámci terapie poruch plodnosti se dále uplatňuje farmakologická léčba, zejména indukce ovulace (klomifen, letrozol, gonadotropiny) u anovulačních stavů a terapie

endokrinních poruch, například podávání dopaminergních agonistů u hyperprolaktinémie či léčba onemocnění štítné žlázy (Carson et Kallen, 2021; Bendarska-Czerwińska et al., 2023).

Chirurgická léčba je indikována ke korekci tubární obstrukce, endometriózy, myomů, varikokély a dalších anatomických příčin infertility (Agarwal et al., 2020).

U párů, u nichž konzervativní postupy selhávají nebo jsou přítomny závažnější příčiny poruch fertility (vč. genetických), se využívá asistovaná reprodukce (ART). Patří sem zejména intrauterinní inseminace a in vitro fertilizace (IVF), často kombinovaná s intracytoplazmatickou injekcí spermie (ICSI). IVF/ICSI představuje nejefektivnější metodu, zejména u těžkých mužských faktorů, oboustranného tubárního postižení či po neúspěchu jednodušších léčebných postupů (Awonuga et al., 2025; Carson et Kallen, 2021).

Metody umělého oplodnění jsou celosvětově stále více využívány a z původně výjimečné „poslední možnosti“ léčby neplodnosti postupně etablovaly jako standardní součást reprodukční medicíny a v současnosti se podílí přibližně na 2–5 % všech porodů celosvětově (Bentov et al., 2025). Zatímco v roce 1978 představovala průlomovou a zcela ojedinělou metodu, během následujících pěti dekad vedla kumulace technických inovací k významnému zvýšení účinnosti, bezpečnosti a dostupnosti IVF, při současném relativním snížení nákladové zátěže, což rozšířilo spektrum indikovaných pacientů (Bentov et al., 2025).

Tento trend je determinován dvěma hlavními okruhy faktorů: jednak je o ART stále vyšší zájem ze strany pacientek (vzhledem k odkládání rodičovství do vyššího věku, poklesu spontánní plodnosti, změnám životního stylu a rostoucí společenské akceptaci asistované reprodukce) (Kushnir et al., 2022) a dále i proto, že díky technologickému pokroku (kryoembryotransfery, preimplantační genetické testování, bezpečnější stimulační protokoly) se zvyšuje kumulativní úspěšnost a snižují se rizika metod ART, což umožňuje rozšířit indikace IVF i na starší či více rizikové pacientky (Bentov et al., 2025). Otázkou ART u pacientek s RS se zabýváme v aktuální publikaci Mekiňová et al. (2025), která přináší aktuální a multidisciplinární pohled na danou problematiku (Mekiňová et al., 2025).

Poruchy plodnosti asociované s neurologickými onemocněními

Poruchy fertility jsou významné i v neurologii, protože řada neurologických onemocnění (např. roztroušená skleróza, epilepsie nebo některé neuromuskulární choroby) může ovlivňovat reprodukční funkce jak vlivem samotného onemocnění, tak prostřednictvím používané farmakoterapie.

Podobně jako v obecné populaci platí i u neurologických pacientů, že infertilita je klinicky heterogenní problém, jehož příčiny se často kombinují, a nelze je redukovat na jediný faktor.

Plodnost může být narušena v důsledku změn nervového systému na řadě úrovní: od alterace hypothalamo-hypofyzární osy, přes změny funkce spinálních (zejména autonomních) center či jejich supraspinální regulace, až po poruchu na úrovni periferních autonomních a somatických nervů.

Neurologické choroby mohou ovlivnit plodnost na centrální úrovni narušením sekrece gonadotropinů, změnou hormonálního prostředí, poruchou sexuálních funkcí i účinky léčby některých neurologických onemocnění (radioterapie, chemoterapie, antiepileptika) (Koysombat et al., 2023; Acosta-Martínez, 2023; Qiu et al., 2023).

V neposlední řadě může dojít k ovlivnění plodnosti u geneticky podmíněných neurologických onemocnění. Nepřímo může řada neurologických chorob ovlivnit fertilitu také svým vlivem na psychické funkce (Fode et al., 2012; Cutia et al., 2023; Qiu et al., 2023).

Geneticky podmíněná neurologická onemocnění spojená s poruchami plodnosti

Geneticky podmíněná neurologická onemocnění představují významnou skupinu stavů, u nichž se poruchy nervového systému často prolínají s reprodukční dysfunkcí. Sdílený genetický podklad může současně ovlivňovat vývoj centrálního nervového systému i gonád, hormonální regulaci a gametogenezi. Poruchy chromozomální struktury, genové mutace či epigenetické mechanismy tak mohou vést ke kombinaci neurologických symptomů a poruch plodnosti u mužů i žen (Yatsenko, Rajkovic, 2019).

Například u mužů strukturální a numerické aberace chromozomů (např. Klinefelterův syndrom, translokace, poruchy X/Y) vedou k těžkým poruchám spermatogeneze (snížení

počtu spermií v ejakulátu) a mohou být součástí komplexních neurovývojových fenotypů.

U žen velké chromozomální aberace a submikroskopické delece/duplikace způsobují ovariální dysgenezi a primární ovariální insuficienci (POI), často s kognitivními či neurologickými symptomy (Yatsenko, Rajkovic, 2019).

Dále imprintingové syndromy jako Prader–Willi a Angelmanův syndrom kombinují neurologické postižení (mentální retardace, poruchy chování) s hypogonadismem a velmi nízkou fertilitou (Yatsenko, Rajkovic, 2019).

Centrální poruchy – hypothalamo-hypofyzární osa a jejich vliv na plodnost

Hypothalamus a hypofýza řídí reprodukci prostřednictvím GnRH (gonadoliberin, Gonadotropin-Releasing Hormone) a gonadotropinů (LH- luteinizační hormon a FSH- folikuly stimulační hormon); jejich poškození vede k hypogonadotropnímu hypogonadismu, poruchám puberty, ovulace a spermatogeneze (Koysombat et al., 2023; Acosta-Martínez, 2023).

Nádory CNS a paraselární léze a jejich vliv na plodnost

Nejčastěji plodnost narušují CNS nádory v oblasti hypothalamo-hypofyzární osy (kraniopharyngeom, germinomy, hypofyzární adenomy) a meduloblastom.

Poruchy plodnosti jsou způsobeny nejen samotným nádorem, ale také jeho případnou terapií (neurochirurgická intervencem chemoterapie, radioterapie) (Pepa et al., 2024).

K nejčastějším tumorům hypofýzy patří prolaktinom, tvoří asi 40–50 % všech klinicky významných nádorů hypofýzy. Způsobuje hyperprolaktinemii, která vede k hypogonadotropnímu hypogonadismu – u žen k oligo-/amenoree, galaktorei a infertilitě, u mužů k poklesu libida, erektilní dysfunkci a infertilitě. Diagnostika se opírá o sérové vyšetření hladiny prolaktinu a zobrazení hypofýzy pomocí magnetické rezonance. Základní léčbou jsou agonisté dopaminu, zejména kabergolin, které normalizují hladiny prolaktinu, zmenšují nádor, obnovují gonadální funkci a u části pacientů umožní s odstupem tuto léčbu zcela vysadit, aniž by došlo k opětovnému nárůstu hladin prolaktinu. Chirurgická léčba a případně radioterapie jsou vyhrazeny pro případy rezistence nebo intolerance k dopaminovým agonistům či pro agresivní/invazivní nádory (Fukuhara et al., 2022).

U paraselárních lézí (nádory, cysty, záněty, cévní a vývojové vady) je centrální hypogonadismus častým pozdním následkem; může vést k opožděné nebo zastavené pubertě, poruchám spermatogeneze a anovulaci, někdy naopak k předčasné pubertě (Sbardella et al., 2020, Zhang et al., 2025).

Neurodegenerativní onemocnění a jejich vliv na fertilitu

Neurodegenerativní onemocnění mohou ovlivňovat plodnost více paralelními mechanismy, a to jak u žen, tak i u mužů. U Parkinsonovy choroby a dalších neurodegenerativních onemocnění se u mužů často objevují poruchy sexuální funkce (snížené libido, erektilní a ejakulační dysfunkce) a byla popsána souvislost mezi degenerací dopaminergních a hypotalamických neuronů a hypospermatogenezí, tedy sníženou produkcí spermií (Sumien et al., 2021; De La Paz Palacios-Arellano et al., 2025).

Dalším faktorem je hormonální prostředí – neurodegenerativní choroby vznikají a progredují zejména ve věku, kdy u žen dochází k poklesu ovariální rezervy a estrogení ochrany; stárnutí vaječníku, mitochondriální dysfunkce a oxidační stres vedou k úbytku a zhoršení kvality oocytů a snižují plodnost (Ahmed et al., 2024). Sexuální hormony zároveň zpětně ovlivňují průběh neurodegenerací, takže poruchy hypothalamogonadální osy mohou zhoršovat jak mozkové, tak reprodukční funkce (Sumien et al., 2021; Vegeto et al., 2020;).

Kromě přímých biologických mechanismů hrají roli také sekundární faktory – motorické postižení, kognitivní poruchy, únava, deprese a sociální dopady nemoci snižují četnost sexuální aktivity, nuptialitu (pravděpodobnost partnerství) a reálnou šanci na početí, jak ukazují data u řady neurodegenerativních onemocnění, jako jsou Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza či Huntingtonova choroba (Souza et al., 2024; Elliott et al., 2025).

Celkově tak neurodegenerativní onemocnění představují komplexní zátěž pro fertilitu, kombinující přímé neuroendokrinní a gonadální změny s psychosexuálními a sociálními důsledky (Souza et al., 2024).

Autoimunitní onemocnění a jejich vliv na fertilitu

Mezi autoimunitní neurologická onemocnění s potenciálním dopadem na reprodukční zdraví patří zejména demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému, především roztroušená skleróza (RS) a neuromyelitis optica spectrum disorder

(NMOSD). Tato onemocnění často postihují pacienty v reprodukčním věku, proto je u nich otázka fertility a plánování rodičovství klinicky významná. Poruchy plodnosti u těchto pacientů mají multifaktoriální charakter a jsou výsledkem kombinace neurologických (motorických, senzitivních, autonomních i kognitivních), hormonálních, imunologických, farmakologických i psychosociálních faktorů.

U mužů s RS jsou relativně časté sexuální dysfunkce, zejména erektilní a ejakulační poruchy, snížení libida a zhoršení kvality spermiogramu. Na jejich vzniku se podílí zánětlivé a autoimunitní mechanismy, neurologické postižení i psychické faktory, ale také některé užívané léky (Geng et al., 2023; Massarotti et al., 2021).

U žen samotná RS obvykle plodnost zásadně nesnižuje, avšak reprodukční chování může být nepřímo ovlivněno sexuální dysfunkcí, chronickou únavou, poruchami mobility či obavami z průběhu těhotenství a rodičovství s chronickým onemocněním. Tyto faktory mohou vést k oddalování těhotenství nebo k omezení reprodukčních plánů (Geng et al., 2023; Lamaïta et al., 2020).

V posledních letech je intenzivně studován vztah mezi autoimunitními neurologickými onemocněními a ovariální rezervou, která je často hodnocena pomocí hladin antimülleriánského hormonu (AMH). Například u žen NMOSD byly popsány nižší průměrné hodnoty AMH ve srovnání se zdravými kontrolami a vyšší podíl pacientek s velmi nízkými hodnotami ($<0,8$ ng/ml). Nízké AMH korelovalo s aktivitou onemocnění, nikoli však s typem imunoterapie nebo životním stylem, což naznačuje možný vliv samotného onemocnění na rychlejší úbytek ovariální rezervy (Thöne et al., 2018).

Podobné výsledky byly částečně pozorovány i u žen s RS, kde některé observační studie popsaly nižší sérové hladiny AMH zejména u neléčených pacientek, což podporuje hypotézu, že chronický zánět a cytokiny mohou negativně ovlivňovat ovariální funkci (Thöne et al., 2018). Na druhou stranu rozsáhlá prospektivní studie sledující 412 žen s RS a zdravé kontroly po dobu deseti let ukázala, že průměrné hodnoty AMH jsou u žen s RS srovnatelné s věkově odpovídajícími kontrolami. Nižší AMH však bylo spojeno s vyšším stupněm neurologického postižení (vyšší EDSS), horšími výsledky funkčních testů (Multiple Sclerosis Functional Composite) a menším objemem šedé mozkové kůry, přičemž tento vztah přetrvával i po zohlednění věku a délky trvání onemocnění. Tyto

výsledky naznačují, že pokročilejší ovariální stárnutí může být markerem závažnější neurodegenerace u RS (Graves et al., 2018).

Nejnovější studie zabývající se AMH u pacientek s RS potvrzuje, že celkové hladiny AMH se významně neliší od zdravých kontrol. Současně však přinesla nový pohled na vztah mezi reprodukčním a imunitním stárnutím: zatímco některé předchozí studie spojovaly nižší AMH s výraznější neurodegenerací, v této práci naopak vyšší hladiny AMH korelovaly s vyšší aktivitou onemocnění a relapsy, což bylo interpretováno jako projev „mladšího“ imunitního profilu nezávisle na chronologickém věku (Cellerino et al., 2025). Tato zjištění podporují koncept RS jako dynamického kontinuálního procesu, jehož imunologické charakteristiky se v průběhu života mění.

Samostatnou oblast představuje vliv chorobu modifikující léčby (disease-modifying therapy, DMT) na reprodukční plánování. U žen s RS je obecně nutné pečlivé plánování gravidity s ohledem na aktivitu onemocnění a aktuální léčbu (Lamaita et al., 2020; Massarotti et al., 2021). Některé léky jsou při plánování těhotenství kontraindikovány nebo nedoporučovány pro možný fetotoxický či teratogenní účinek (např. modulátory receptoru pro sfingosin-1-fosfát, teriflunomid, kladribin) nebo pro nedostatek dlouhodobých bezpečnostních dat (např. ofatumumab), a je proto nutné jejich vysazení či změna léčby před koncepcí. Vysazení vysoce účinných léků, například fingolimodu, však může vést k reaktivaci onemocnění a zvýšenému riziku relapsů během gravidity i v časném poporodním období (Krysko et al., 2023).

Optimální strategie proto spočívá v individuálním plánování gravidity s cílem stabilizovat onemocnění ještě před početím a zvolit léčbu s příznivým bezpečnostním profilem v těhotenství, například interferon β nebo glatiramer acetát. Alternativně lze využít indukční nebo depleční léčbu (např. kladribin nebo alemtuzumab) s dostatečným časovým odstupem před plánovaným otěhotněním (Krysko et al., 2023). Tento přístup, kombinující optimalizaci léčby před početím, zvažování pokračování terapie během gravidity a včasné znovunasazení po porodu, umožňuje minimalizovat jak riziko relapsů u matky, tak potenciální rizika pro plod (Krysko et al., 2023).

U mužů s RS není vliv chorobu modifikující léčby na fertilitu tak intenzivně studován, nicméně některé přípravky mohou ovlivnit spermatogenezi. Například kladribin může

vést k dočasné depleci germinálních buněk a spermatid trvající přibližně 1–3 měsíce (Geng et al., 2023; Massarotti et al., 2021).

Celkově tedy poruchy plodnosti u pacientů s roztroušenou sklerózou vyplývají z komplexní interakce neurologického postižení, imunitních a hormonálních změn, účinků léčby i psychosociálních faktorů. Péče o reprodukční zdraví těchto pacientů proto vyžaduje individuální přístup a mezioborovou spolupráci neurologa, gynekologa či androloga a případně specialistů na reprodukční medicínu.

Epilepsie a její vliv na fertilitu

Poruchy plodnosti a reprodukční endokrinní dysfunkce jsou u osob s epilepsií častější než v běžné populaci a celková plodnost je snížena u žen i mužů (Kobylarek et al., 2025). Etiologie je multifaktoriální a zahrnuje přímý vliv epilepsie, účinky antiepileptické léčby i psychologické a sociální faktory, jako jsou obavy z těhotenství nebo obtížnější navazování partnerských vztahů (Kobylarek et al., 2025).

Z patofyziologického hlediska je klíčová dysregulace hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy. Epileptická aktivita, zejména u temporální epilepsie, může měnit pulzní sekreci gonadotropin-uvolňujícího hormonu (GnRH) a následně luteinizačního a folikulostimulačního hormonu (LH, FSH), což vede k poruchám ovulace, menstruačním nepravidelnostem a někdy až k hypogonadismu (Kobylarek et al., 2025, Alshakhouri et al., 2024). Po epileptických záchvatech může navíc docházet k přechodnému zvýšení prolaktinu, které reprodukční hormonální regulaci dále narušuje (Kobylarek et al., 2025, Alshakhouri et al., 2024). Reprodukční hormony přitom mohou současně modulovat epileptickou aktivitu, což ilustruje například fenomén katameniální epilepsie (forma epilepsie, u které dochází ke zvýšení frekvence záchvatů v souvislosti s menstruačním cyklem). (Kobylarek et al., 2025).

U žen s epilepsií se proto častěji vyskytují menstruační poruchy, anovulační cykly a syndrom polycystických ovarií. Menstruační nepravidelnosti a anovulace jsou popisovány až u poloviny pacientek (Markoula et al., 2020, Alshakhouri et al., 2024). U mužů byla naopak opakovaně popsána hypoandrogenémie, poruchy spermiogramu, někdy i atrofie varlat a časté sexuální dysfunkce, zejména snížené libido a erektilní poruchy, které rovněž přispívají ke snížení fertility (Atli Eklioglu, Ilgin. 2021). Na těchto

změnách se podílejí jak přímý vliv epilepsie a antiepileptik na osu hypothalamus–hypofýza–gonády, tak psychosociální faktory (Markoula et al., 2020).

Významný vliv na reprodukční funkce má také protizáchvatová (antiepileptická) medikace, především prostřednictvím hormonálních změn. Enzym indukující antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, částečně oxkarbazepin a topiramát) zvyšují koncentraci sex hormone binding globulinu (SHBG), čímž snižují biologicky dostupné frakce testosteronu a estradiolu. Tyto změny mohou vést k menstruačním poruchám, sexuální dysfunkci a postupně i ke snížení plodnosti (Markoula et al., 2020).

Specifickou skupinu představuje valproát, který je spojen s nárůstem tělesné hmotnosti, inzulinovou rezistencí a zvýšenými hladinami androgenů. U žen je proto častěji pozorován hyperandrogenismus, menstruační poruchy a syndrom polycystických ovarií, tedy stavy typicky spojené s anovulací a sníženou plodností (Markoula et al., 2020). Z těchto důvodů a vzhledem k jeho teratogennímu potenciálu se doporučuje, aby ženy a dívky ve fertilním věku valproát pokud možno neužívaly. U mužů byly při léčbě valproátem opakovaně popsány změny spermiogramu, poruchy gonadotropinů a sexuální dysfunkce, které mohou fertilitu rovněž snižovat (Markoula et al., 2020).

Naopak novější antiepileptika, jako jsou lamotrigin a levetiracetam, vykazují v dostupných studiích minimální nebo žádné specifické endokrinní a reprodukční nežádoucí účinky a bývají proto preferována u pacientů v reprodukčním věku (Markoula et al., 2020).

Část hormonálních změn může být po vysazení nebo změně antiepileptika reverzibilní. Při menstruačních poruchách, známkách hyperandrogenismu, sníženém libidu nebo poruchách spermiogramu je proto doporučeno endokrinologické vyšetření a zvážení úpravy léčby (Markoula et al., 2020).

Epilepsie tedy sama o sobě neznamená nevyhnutelnou neplodnost, avšak riziko reprodukčních poruch je zvýšené. V klinické praxi se proto doporučuje systematicky sledovat menstruační cyklus, známky hyperandrogenismu a tělesnou hmotnost u žen a sexuální funkce u mužů. Při zjištění endokrinní dysfunkce je vhodné zvážit úpravu antiepileptické léčby a mezioborovou spolupráci neurologa, endokrinologa a gynekologa či androloga (Markoula et al., 2020).

Postižení spinálních a supraspinálních center, autonomního nervového systému a jeho vliv na fertilitu

Sexuální funkce a ejakulace/erekce závisí na integritě spinálních center a autonomních drah (sympatikus, parasympatikus, somatické motoneurony pánevního dna) (Qiu et al., 2023).

Autonomní nervový systém (ANS) reguluje kardiovaskulární, urogenitální, endokrinní i reprodukční funkce. Poruchy ANS proto mohou vést k neplodnosti jednak přes poruchy sexuálních funkcí (libido, erekce, ejakulace, lubrikace), a také svým vlivem na osu hypothalamus–hypofýza–gonády, jejímž prostřednictvím ovlivňují spermatogenezi a ovariální funkce (Qiu et al., 2023; Palma et al., 2015; Yu et al., 2024).

Mužské reprodukční funkce jsou z velké části řízeny právě autonomním nervovým systémem. Poruchy vyšších autonomních center, hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy a autonomních struktur v míše a periferních nervech vedou ke snížení libida, erektilní dysfunkci, ejakulačním poruchám a abnormálním parametrům spermatu (Qiu et al., 2023). Dysregulace ANS může zhoršovat spermatogenezi a kvalitu spermií prostřednictvím změn kardiovaskulárních a endokrinních funkcí (Qiu et al., 2023). U žen je ANS důležitý pro regulaci ovariálních funkcí. Ovaria přijímají signály z CNS přes ovariální plexus a horní ovariální nervy; sympatická a parasympatická inervace (mediovaná hlavně noradrenalinem a acetylcholinem) ovlivňuje sekreci steroidů a vývoj folikulů (Yu et al., 2024).

Zvýšená sympatická aktivita a snížená vagová aktivita jsou popisovány u žen se syndromem polycystických ovaríí (PCOS) a přispívají k anovulaci a hyperandrogenismu (Yu et al., 2024).

PCOS je tedy nejen gynekologická, ale i neuroendokrinní a neuropsychiatrická porucha: CNS se podílí na jejím vzniku m.j. trvale zvýšenou aktivitou neuronů produkujících GnRH v hypothalamu, což vede k nadměrné sekreci LH a tvorbě androgenů. Současně je u PCOS změněné i působení neurotransmiterů (zejména GABA, glutamát, serotonin, dopamin) a neuropeptidů (kisspeptin, neurokinin B), které regulují GnRH a hypothalamo-hypofyzární osu. Funkční a strukturální zobrazení mozku u pacientek s PCOS ukazuje zmenšený objem některých oblastí, změny bílé hmoty, poruchy odměnových a

regulačních okruhů a mozkovou hypometabolizaci glukózy, což souvisí s poruchami chuti k jídlu, kognitivními obtížemi a náladou (Del Río et al., 2025).

Výhradní, dominantní nebo klinicky významné postižení ANS může být projevem řady onemocnění periferního či centrálního nervového systému. Příkladem mohou být autonomní polyneuropatie (diabetické, amyloidové, hereditární, autoimunitní či paraneoplastické) či synukleinopatie (Parkinsonova nemoc, mnohočetná systémová atrofie, čisté autonomní selhání). Výrazné postižení ANS je často vyjádřené také u již diskutované roztroušené sklerózy (Golden et al., 2019; Palma et al., 2015) či traumat páteře a míchy. U mužů po míšním poranění jsou např. téměř pravidlem (v 90–95 % případů) erektilní a ejakulační poruchy (zejména anejakulace), často v kombinaci s horší kvalitou spermatu (Fode et al., 2012). Horší kvalita spermatu je způsobena tím, že míšní trauma naruší autonomní řízení pohlavních orgánů, mění složení semenné plazmy a vyvolává chronický zánět a oxidační stres. To vede k nízké pohyblivosti a životaschopnost spermií a vyšší fragmentaci jejich DNA, i když jejich počet může zůstat normální (Fode et al., 2012).

U žen s míšní lézí jsou data o fertilitě omezená. Těhotenství je většinou možné, vyžaduje však specializovanou prenatální péči (Altıntaş et al., 2020). Většina dat ukazuje, že dlouhodobě mají plodnost blízko normě; po úrazu bývá přechodná amenorea 5–12 měsíců, poté se cyklus a fertilita obvykle vrací na úroveň před úrazem (Stoffel et al., 2018, Trofimenko, Hotaling. 2016). Popisován je ale nižší skutečný počet těhotenství (např. pokles z 1,3 na 0,34 těhotenství na ženu po úrazu), který je však spíše důsledkem celkového zdravotního stavu, mobility a sociálních faktorů než čistě biologické sterility (Stoffel et al., 2018, Trofimenko, Hotaling. 2016).

Vliv postižení periferního nervového systému na poruchy plodnosti

Periferní nervový systém (PNS) zahrnuje všechny nervové struktury mimo centrální nervový systém, tedy hlavové a míšní nervy, nervové kořeny a jejich ganglia, pleteně a periferní nervy.

Somatická i autonomní vlákna inervující pánevní orgány, jsou nezbytná pro koordinaci erekce, ejakulace a vybraných aspektů ženské sexuální odpovědi. Autonomní regulace probíhá prostřednictvím sympatických a parasympatických vláken, která se sbíhají v pánevních plexech, zejména v hypogastrickém a pánevním (inferior hypogastrickém)

plexu. Parasympatická aktivace je klíčová pro iniciaci a udržení erekce, zatímco sympatikus se podílí na ejakulaci (Qiu et al., 2023; Fode et al., 2011).

Poškození těchto autonomních struktur, například při operačních výkonech v oblasti retroperitonea či malé pánve (např. radikální prostatektomie, resekce rekta), může vést k erektilní dysfunkci, poruchám ejakulace a sekundárně i k mužské infertilitě (Qiu et al., 2023; Fode et al., 2011). Rozsah postižení závisí na typu a rozsahu výkonu, volbě nervově šetřící techniky a individuální anatomii.

Nejvýznamnější skupinu onemocnění postihujících primárně periferní nervy a vedoucích k častému a významnému postižení autonomního nervového systému tvoří polyneuropatie. Ty mohou postihovat somatická i autonomní nervová vlákna, obvykle však kombinují oba typy postižení. Zatímco senzitivní a motorické projevy bývají klinicky dominantní, autonomní postižení je často poddiagnostikováno, přestože může mít zásadní dopad na funkci urogenitálního systému a ovlivnit sexuální funkce a plodnost (Qiu et al., 2023; Fode et al., 2011).

Například u diabetické neuropatie, která je jednou z nejčastějších (30–50 %) příčin polyneuropatie u dospělých osob v rozvinutých zemích, je přítomnost autonomní dysfunkce v různých publikovaných studiích velmi variabilní (20–90 %) v závislosti na stádiu onemocnění a použitých diagnostických testech a kritériích (Pop-Busui et al., 2016).

Právě autonomní neuropatie u diabetiků významně přispívá k poruchám plodnosti tím, že zasahuje jak erekci, tak ejakulaci i funkci adnex (epididymis, semenné vajíčky). Poškození autonomních vláken vedoucích k penisu a dolním močopohlavním cestám vede k vysokému výskytu (60–90 %) erektilní dysfunkce, která snižuje frekvenci a kvalitu pohlavního styku, a tím i šanci na početí (Qiu et al., 2023).

Postižení ANS vytváří také zmíněné poruchy ejakulace – opožděnou ejakulaci či anejakulaci, retrográdní ejakulaci do močového měchýře a progresivní pokles ejakulační kapacity, což přímo omezuje transport spermií do ženského genitálního traktu (Qiu et al., 2023).

U mužů s diabetem se navíc popisuje „postejakulační epididymální hypotonie/atonie“, tedy porucha autonomně řízené kontrakce nadvarlete po ejakulaci, která může

narušovat normální průchod a maturaci spermií (La Vignera et al., 2015; Facondo et al., 2021).

Autonomní dysfunkce často koexistuje s endokrinními změnami (funkční hypogonadismus) a mikrovaskulárním postižením, což dále zhoršuje spermatogenezi a kvalitu ejakulátu (snížená motilita, horší morfologie) a celkově může vést k subfertilitě až infertilitě u mužů s diabetem (He et al., 2021).

Poruchy plodnosti a neuromuskulární onemocnění

Podobně jako u jiných neurologických onemocnění i zde platí, že poruchy plodnosti u neuromuskulárních onemocnění představují komplexní problém, který je dán kombinací genetických, endokrinních, orgánových i psychosociálních faktorů. Dědičná neuromuskulární onemocnění, jako jsou svalové dystrofie (vč. myotonické dystrofie) či spinální muskulární atrofie (SMA), zasahují nejen kosterní sval, ale často i endokrinní systém, srdeční či respirační funkce a celkovou zdatnost, což se promítá do reprodukčního zdraví a plánování rodičovství (Luglio et al., 2024; Moore et al., 2022).

Vlastní plodnost může být u těchto pacientů narušena několika mechanismy. U mužů se popisují poruchy spermatogeneze, oligo-či azoospermie (snížení až úplné chybění spermií v ejakulátu), případně hypogonadismus. Příkladem může být myotonická dystrofie, kde dochází k testikulární atrofii a výraznému zhoršení parametrů spermatu; téměř polovina mužů má snížený objem ejakulátu a snížený počet spermií, a zbytek těžké poruchy počtu, pohyblivosti a tvaru spermií (Khalayli et al., 2023; Ergoli et al., 2019). U SMA byla nedávno prokázána vysoká frekvence poruch spermiogramu (abnormální koncentrace spermií u 81 % vyšetřených, častá azoospermie), přičemž závažnost poruch koreluje se stupněm motorického postižení (Magot et al., 2024). U některých svalových dystrofií se navíc přidávají hormonální důsledky dlouhodobé kortikoterapie či primárního hypogonadismu, což může dále snižovat plodnost a sexuální funkce (Luglio et al., 2024; Hoskin et al., 2024).

U žen s neuromuskulárními onemocněními je velmi podstatné, o jaký typ neuromuskulárního onemocnění se jedná.

Například u facioskapulohumerální svalové dystrofie (FSHD) se fertilita u mužů i žen jeví srovnatelná s běžnou populací (Luglio et al., 2024) je tomu tak hlavně proto, že

onemocnění postihuje primárně kosterní svalstvo a nemá zásadní systémový endokrinní dopad.

Naopak u myotonické dystrofie typu 1 (MD1) je dobře dokumentováno postižení reprodukční osy u obou pohlaví. MD1 je totiž multisystémové onemocnění s významným dopadem na autonomní i endokrinní funkce. Nejde o čistě svalovou dystrofii – molekulárním podkladem je expanze CTG repetice v genu DMPK (dystrophia myotonica protein kinase), jehož exprese je v podstatě ubikvitární. Patofyziologický mechanismus zahrnuje poruchu RNA processingu a postižení více orgánových systémů včetně gonád a hypotalamo-hypofyzární osy. V tomto ohledu představuje MD1 svalovou dystrofii s nejvýraznějším dopadem na reprodukční a hormonální regulaci (Winters. 2021).

U mužů se často vyskytuje primární testikulární dysfunkce charakteru hypergonadotropního hypogonadismu, s elevací FSH a LH, sníženým testosteronem a poruchou spermatogeneze (oligo- až azoospermie) (Winters, 2021).

U žen je popisováno snížení ovariální rezervy s vyššími hladinami FSH (folikuly stimulující hormon) a nižšími hladinami AMH. Snížené hladiny AMH představují také riziko předčasného ovariálního selhání, a tedy i potřebu včasného reprodukčního plánování, což jsme prokázali i v rámci jedné ze studií prezentované v souboru komentovaných prací (Parmova et al., 2020).

Kromě samotné plodnosti je u neuromuskulárních onemocnění častější potratovost, předčasné porody, abnormální polohy plodu a nutnost operačního porodu, přičemž vyšší riziko předčasného porodu a císařského řezu je popisováno právě u MD1 a SMA (Moore et al., 2022; Ahmed et al., 2024).

Specifikem neuromuskulárních onemocnění je také genetické riziko pro potomstvo (např. u zmíněné myotonické dystrofie), takže ART je často kombinována s preimplantační genetickou diagnostikou (PGT) (Luglio et al., 2024).

Nejčastější neurologická onemocnění spojená s poruchami plodnosti shrnuje tabulka č.3.

Tab. 3 Neurologické příčiny poruch plodnosti

Úroveň/okruh	Hlavní mechanismus	Dopad na fertilitu	Typické příklady
Geneticky podmíněná neurologická onemocnění	Sdílený genetický podklad ovlivňuje vývoj CNS i gonád, hormonální regulaci a gametogenezi	Ženy: ovariální dysgeneze/POI. Často neurovývojové/kognitivní rysy Muži: těžká porucha spermatogeneze (oligo-/azoospermie).	Chromozomální aberace (Klinefelter, translokace, poruchy X/Y); imprintingové syndromy Prader–Willi, Angelman
Centrální poruchy – HPG osa (hypothalamus / hypofýza)	Komprese/poškození HPG osy + iatrogenní vlivy (neurochirurgie, radio-/chemoterapie)	Centrální hypogonadismus (opožděná/zastavená puberta, anovulace, poruchy spermatogeneze); někdy předčasná puberta	Kraniopharyngeom, germinom, prolaktinom, meduloblastom; paraselární nádory/cysty/záněty/cévní a vývojové vady
Neurodegenerativní onemocnění (vč. proteinopatií)	Kombinace: sexuální dysfunkce + možné neuroendokrinní změny + stárnutí gonád + sekundární faktory (motorika, kognice, deprese)	Ženy: fertilita limitována věkem/ovariální rezervou; Muži: ED/ejakulační poruchy; u obou pohlaví snížení sexuální aktivity a „reálné šance“ na početí	Parkinsonova nemoc, ALS, Huntingtonova chorea
Autoimunitní onemocnění CNS	Multifaktoriální: neurologické postižení + zánět/autoimunita + psychické potíže + DMT léčba	Ženy: fertilita obvykle nezákladně snižena, ale limitovaná dysfunkcí, únavou,	Roztroušená skleróza, neuromyelitis optica

		mobilitou, obavami. Muži: ED/ejakulační poruchy, snížení libida	
Epilepsie	Dysregulace HPG osy + postiktální prolaktin; psychosociální faktory protizáchvatová medikace	Ženy: menstruační poruchy, anovulace, PCOS (často s valproátem). Muži: hypoandrogenémi e, poruchy spermiogramu, sexuální dysfunkce	Mezotemporální epilepsie a laterální Neokortikální temporální epilepsie
Spinální a supraspinální centra + ANS	Porucha sympatiku/parasymptiku/so matických motoneuronů pánevního dna	Ženy: poruchy lubrikace, ovariální funkce Muži: erektilní dysfunkce, ejakulační poruchy, ovlivnění spermatogeneze	Autonomní neuropatie; synukleinopatie (PD, MSA); míšní trauma
Periferní nervový systém - plexy a polyneuropatie	Poškození pánevních autonomních plexů nebo difuzní autonomní neuropatie	Muži: erektilní dysfunkce anejakulace/retro gádní ejakulace; porucha adnex (epididymis, semenné vajíčky) porucha transportu/matura ce spermií; zhoršení kvality ejakulátu Ženy: přímá souvisečnost dosud nebyla popsána	Iatrogenní poškození plexů při retroperitoneálních/onkol ogických operacích; diabetická autonomní neuropatie

Neuromuskulární onemocnění	Kombinace genetických a multisystémových/endokrinních dopadů + léčba (kortikoidy) + funkční omezení	Ženy: MD1 snížená ovariální rezerva, riziko POI). Muži: poruchy spermatogeneze, hypogonadismus, atrofie varlat.	MD1, SMA

HPG - hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osa

POI - primary ovarian insufficiency, předčasné selhání vaječníků

ED - erektilní dysfunkce

DMT - disease-modifying therapy, léčba modifikující průběh onemocnění

PCOS - syndrom polycystických ovaríí

ANS - autonomní nervový systém

ALS - amyotrofická laterální skleróza

PD - Parkinsonova nemoc

MSA - multisystémová atrofie

MD1 - myotonická dystrofie 1. typu

SMA - spinální muskulární atrofie

GnRH - gonadotropin-Releasing Hormone

LH – luteinizační hormon

FSH – folikulostimulační hormon

Terapie poruch plodnosti ve vztahu k neurologickým onemocněním

Terapie poruch plodnosti u pacientů s neurologickými onemocněními musí vycházet z multidisciplinárního přístupu, který vychází ze spolupráce mezi centrem reprodukční medicíny, neurologem a gynekologem/urologem.

V poslední době se stále více ukazuje význam modifikovatelných faktorů životního stylu, které mají negativní vliv na průběh neurologických onemocnění i na poruchy plodnosti, jedná se především o redukci obezity, úpravu stravy a zvýšení pohybové aktivity. Zlepšení těchto metabolických parametrů zvyšuje šanci na spontánní otěhotnění a úspěšnost IVF (Moustakli et al. 2025).

Zvláštní pozornost si zaslouží stres a kvalita života, které jsou úzce spojeny s poruchami reprodukce a vytvářejí začarovaný kruh mezi neplodností, psychickou zátěží a chronickými nemocemi (Donato et al. 2025).

V rámci komplexní péče o pacienty s neurologickými diagnózami a poruchami plodnosti se proto uplatňuje nejen farmakoterapie a asistovaná reprodukce, ale také strukturované intervence zaměřené na stres-management, spánek a zdravé návyky.

Jak již bylo zmíněno v poslední dekádě se ukazuje, že vitamín D hraje roli jak v reprodukčním systému (ovariální funkce, endometriální receptivita, PCOS, endometrióza), tak v patofyziologii celé řady neurologických poruch, kde jeho deficit souvisí s horším průběhem onemocnění a zánětlivými a neurodegenerativními procesy (Sailike et al. 2024).

Optimalizace hladin vitamínu D tak může být důležitou, relativně jednoduchou součástí personalizované terapie poruch plodnosti u pacientů s neurologickými onemocněními (Sailike et al. 2024, Donato et al. 2025, Mekiňová et al. 2025).

V problematice vztahu umělého oplodnění a neurologických onemocnění mohou vyvstávat následující otázky: jednak zda využití metod umělého oplodnění nemá vliv na vývoj nervové soustavy takto počatých dětí a dále zda využití metod umělého oplodnění (především související hormonální stimulace u žen) nemá vliv na průběh neurologických onemocnění.

Odpověď na první otázku je nyní široce diskutována a výsledky systematických přehledů a dlouhodobých studií jsou velmi příznivé, protože přímý vliv metod umělého oplodnění na vývoj nervové soustavy dětí nebyl prokázán a většina dětí počatých pomocí ART má podobný psychomotorický vývoj jako děti počaté spontánně (Bergh et al., 2020; Perros et al., 2022; Lefebvre et al., 2023).

Recentní metaanalýzy uvádějí mírně vyšší riziko autismu a mentálního postižení u dětí po ICSI oproti klasickému IVF, přičemž rozdíly jsou malé a důkazy nízké až střední kvality (Djuwantono et al., 2020; Li et al., 2025; Lo et al., 2022).

Odpověď na druhou otázku je již obtížnější, nejdetailněji byla zkoumána u epilepsie, migrény a RS. Pro tato onemocnění je důležité, že intenzita jejich symptomů může do jisté míry korelovat s kolísáním hormonů v rámci menstruačního cyklu. Tyto změny byly detailně popsány v rámci RS, ale okrajově byly rozebrány i u migrény a epilepsie v rámci námi recentně publikovaného přehledného referátu (Flašarová et al., 2024), který je součástí souboru komentovaných prací.

Během hormonální stimulace před umělým otěhotněním dochází k mnohem výraznějším hormonálním změnám, než jaké nastávají v průběhu běžného hormonálního cyklu, a tyto změny mohou mít vliv na základní onemocnění.

Tuto skutečnost lze dobře dokumentovat na příkladu migrény: hormonální stimulace před IVF může zvýšit frekvenci či intenzitu záchvatů u žen již léčených pro migrenózní bolesti hlavy, a u citlivých jedinců může dokonce onemocnění vyvolat. Riziko je největší při prudkých změnách estrogenu (down-regulace a případný neúspěch cyklu). Uvedená spojitost byla prezentována v řadě kazuistických sdělení včetně naší práce popisující výrazné zhoršení migrenózních bolestí hlavy po hormonální stimulaci v rámci umělého oplodnění u pacientky s migrénami v anamnéze (Okáčová et al., 2012). Jiní autoři reportují nově vzniklou migrénu s aurou po hormonální stimulaci před IVF (Akinci et al., 2025). Z tohoto důvodu je u patientek s migrénami důležitá vzájemná spolupráce mezi neurologem a IVF centrem a nastavení preventivní strategie před plánovanou hormonální stimulací (Harpe et al., 2022).

Významný je také potenciální vliv hormonálních změn při IVF u patientek s epilepsií, u kterých mohou tyto změny ovlivňovat hladiny protizáchvatové medikace a/nebo mít negativní vliv na kompenzaci základního onemocnění vzhledem ke kolísání

hormonálních hladin. Z tohoto důvodu je vhodné u pacientek s epilepsií plánovat metody umělého oplodnění na období, kdy je epilepsie kompenzovaná a během cyklu a po něm pacientku pečlivě monitorovat a případně upravit medikaci (Lemley et al., 2023).

Vliv metod umělého oplodnění na RS byl v rámci posledních 2 dekad velmi intenzivně diskutován. Výsledky dosavadních studií sumarizuje naše recentní přehledová práce (Mekiňová et al., 2025). Nejnovější poznatky shrnuté v této práci přinášejí na problematiku IVF u RS poněkud odlišný pohled, než byl v odborné komunitě běžný ještě asi před 10 lety a který prezentovala naše starší přehledná práce na toto téma (Šrotová et al. 2015). Z výsledků starších studií totiž vyplývalo mírně zvýšené riziko relapsu RS po IVF, kdežto dle nejnovějších informací byla tato pozorování nejspíše podmíněna tehdy dostupnou méně efektivní terapií RS a/nebo vysazením vysoce efektivní terapie RS před plánovaným IVF, protože nebylo dostatečné množství dat o bezpečnosti užívání této medikace během případné gravidity (Mekiňová et al., 2025).

Aktuální pozorování tedy prokazují, že metody umělého oplodnění nezvyšují riziko vzniku RS ani průběh RS. Současně ale platí, že gravidita by u pacientek s RS měla být plánována na období klinické stability a volba vhodné terapie by měla být již od začátku plánovaná s ohledem na případnou budoucí graviditu. Vzhledem k aktuálním velkým možnostem volby preparátu jak v tzv. platform tak ve vysoce účinné terapii RS, je možné již v obou skupinách zvolit medikaci, při které není nutné její dlouhodobé přerušení z důvodu plánované gravidity a tím pádem se snižuje riziko případného relapsu RS. Současně je i vhodné věnovat pozornost rizikovým faktorům, které jsou společné, jak pro RS, tak poruchy plodnosti, jako je například obezita nebo snížená hladina vitamínu D (Mekiňová et al., 2025).

V minulosti bylo také diskutováno, zda hormonální stimulace před IVF nemůže dokonce vyvolat autoimunitní onemocnění, včetně RS a zde typicky i tumoriformní variantu (Ladwig et al. 2016). Zvažovalo se, že má IVF zejména u rizikových žen potenciál prudce zesílit autoimunitní zánět, který se pak manifestuje jako velkoobjemová, pseudotumorózní demyelinizační léze; přímý kauzální mechanismus ale nebyl prokázán. Současně je potřeba brát v úvahu i fakt, že tumoriformní léze jsou nápadné (napodobují nádor), proto jsou po IVF častěji publikovány jako kazuistiky, zatímco běžné relapsy RS po IVF tolik pozornosti nepřitahují (Algahtani et al. 2017, Okáčová et al., 2013).

U tumoriformní varianty RS je klíčová diferenciální diagnostika, protože i u pacientů s RS se mohou objevit mozkové nádory, což prokázala m.j. naše recentně publikovaná kazuistika (Petrášová et al. 2024).

Přímá souvislost mezi IVF a indukcí autoimunit vč RS ale nakonec nebyla v rámci rozsáhlých studií prokázána (Scime et al., 2025).

Poruchy plodnosti a kvalita života

Poruchy plodnosti (infertilita) nejsou jen významným zdravotním problémem: mají také závažný psychosociální dopad. Nejde jen o neschopnost počít dítě, ale o stav, který zasahuje emoce, partnerský vztah, sociální život i celkové vnímání vlastní hodnoty.

Výzkumy z posledních let ukazují, že u žen i mužů s poruchami plodnosti jsou velmi častými komorbiditami úzkost, deprese a zvýšená míra stresu (Braverman et al., 2024; Bahadur et al., 2024). Neplodné ženy vykazují oproti plodným prokazatelně horší výsledky ve všech doménách kvality života (fyzická, psychická, sociální, prostředí) (Bakhtiyar et al., 2019; Bahadur et al., 2024). U mužů s neplodností je nejvíce zasažena psychická oblast, zatímco fyzické fungování bývá hodnoceno relativně lépe (Kiani et al., 2024).

Neplodnost je často spojována s pocity ztráty kontroly nad životem, selhání a méněcennosti, což se může promítat do partnerského vztahu i sebepojetí (Sharma, Shrivastava, 2022; Moutzouroulia et al., 2025). Dlouhodobé čekání na výsledky léčby, opakované neúspěchy a nejistota ohledně budoucnosti tyto pocity dále prohlubují (Sharma, Shrivastava, 2022; Moutzouroulia et al., 2025).

Neplodnost má i výrazný sociální rozměr. Lidé trpící poruchami plodnosti vnímají tuto skutečnost jako výrazné společenské stigma a popisují pocit vyčlenění, tlak příbuzných i okolí na založení rodiny a někdy i obavy z rozpadu vztahu či rozvodu (Bakhtiyar et al., 2019; Kiani et al., 2022). Tyto obavy však často nejsou opodstatněné. Je prokázáno, že u párů, které jsou schopny otevřené komunikace a vzájemné podpory, nemusí poruchy plodnosti vztah negativně ovlivnit, a naopak jej mohou dokonce posílit (Bernet et al., 2025).

Studii, které se věnují kvalitě života u neurologických onemocnění je celá řada, například recentní přehledová studie Šrotová et al. 2025, která se věnuje kvalitě života u pacientů s roztroušenou sklerózou ve vztahu k vysoce efektivní terapii RS (Šrotová et al., 2025).

Studie, která by se věnovala poruchám plodnosti u neurologických pacientů a jejich dopadem na kvalitu života dosud nebyla publikována. Byly však publikovány práce, které se věnují chronickým onemocněním, například ženám s chronickým onemocněním ledvin nebo endometriózou. Kombinace chronické nemoci a neplodnosti má ještě silnější negativní emoční a sociální dopad (Mori et al., 2024). Ženy s endometriózou a

neplodností vykazují nižší kvalitu života ve všech doménách než ženy trpící „pouze“ neplodností (Mori et al., 2024).

Výzkumy se shodují, že psychologická a psychosociální podpora může významně zlepšit psychickou pohodu a kvalitu života neplodných žen (Rajamoorthy et al., 2025).

Strukturované psychosociální intervence prokazatelně zvyšují skóre kvality života a psychické pohody po léčbě (Rajamoorthy et al., 2025).

Důležité je také zvyšování společenského povědomí o neplodnosti jako o běžném zdravotním problému, což může snížit stigma a ulehčit pacientům vyhledání pomoci (Rajamoorthy et al., 2025).

Do souboru komentovaných prací jsou zařazeny práce, které se věnovaly otázce umělého oplodnění a jeho vybraným neurologickým komplikacím (Okáčová et al. 2012), a také cíleně metodám asistované reprodukce u pacientek s RS (Mekiňová et al., 2025).

Další originální práce z tohoto souboru poskytuje informace o změnách hladiny AMH u nervosvalových onemocněních a jeho vlivu na plodnost (Parmová et al., 2020).

Vzhledem k tomu, že významnou roli v patofyziologii poruch plodnosti u pacientů s neurologickými chorobami hraje m.j. autonomní dysfunkce, věnuje se jedna z komentovaných prací diagnostice autonomní dysfunkce u RS (Šrotová et al., 2015).

Dalšími komentovanými publikacemi jsou pak kazuistická sdělení zaměřená na problematiku tumoriformní varianty RS, a to s ohledem na skutečnost, že právě u této varianty byla ještě relativně nedávno předpokládána častější asociace s hormonální stimulací při IVF. První z těchto prací popisuje dva případy pacientů s tumoriformní variantou RS (Okáčová et al., 2013). Druhá práce popisuje kazuistiku pacientky, u níž biopsie z tumoriformní léze prokázala přítomnost anaplastického astrocytomy, což zásadně změnilo následující terapii (Petrášová et al., 2024).

Poruchy plodnosti a samotná neurologická onemocnění významně ovlivňují kvalitu života. Práce Šrotová et al. 2025 se věnuje právě zhodnocení aspektů, které ovlivňují kvalitu života u pacientů s RS (Šrotová et al., 2025).

Soubor komentovaných prací

15. Okáčová I, Benešová Y, Štourač P. Neurologické komplikace spojené s asistovanou reprodukcí – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N*. 2012;75(5).
16. Okáčová I, Benešová Y, Vlčková E, et al. Tumoriformní varianta roztroušené sklerózy – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N*. 2013;76(5).
17. Petrášová M, Šrotová I, Kolčava J, et al. Case report: diagnostic challenge: a new multiple sclerosis “relapse” leading to the diagnosis of anaplastic astrocytoma. *Front Neurol*. 2024;14:1324269. doi:10.3389/fneur.2023.1324269
18. Šrotová I, Crha I, Vlčková E, et al. Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(6): 655-660.
19. Šrotová I, Vlčková E, Bednařík J. Autonomní dysfunkce a její diagnostika u roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N*. 2016; 79/112(2): 188-198.
20. Flašarová S, Šrotová I, Hladíková M, et al. Roztroušená skleróza a menstruační cyklus. *Cesk Slov Neurol N*. 2024; 87(5): 317-321. doi:10.48095/cccsnn2024317
21. Mekiňová L, Šrotová I, Hanáková P, et al. Assisted Reproduction Therapy in Patients with Multiple Sclerosis: Narrative Review and Practical Recommendations. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(23):3155. doi:10.3390/healthcare13233155
22. Parmova O, Vlckova E, Hulova M, et al. Anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker in women with the most frequent muscular dystrophies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(23):e20523. doi:10.1097/MD.00000000000020523
23. Šrotová I, Benetinová V, Hladíková M, Petrášová M. Aspekty ovlivňující kvalitu života u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N*. 2025;88(4):243-248. doi:10.48095/cccsnn2025243

Okáčová I, Benešová Y, Štourač P. Neurologické komplikace spojené s asistovanou reprodukcí – kazuistika. Cesk Slov Neurol N. 2012;75(5).

Soubor tří kazuistik upozorňuje na významné neurologické komplikace spojené s hormonální ovariální stimulací a ovariálním hyperstimulačním syndromem v kontextu asistované reprodukce

Kazuistiky ilustrují tři typy neurologických onemocnění, které se rozvinuly a/nebo zhoršily v rámci hormonální stimulace při umělém oplodnění: ischemickou cévní mozkovou příhodu v důsledku hyperkoagulačního stavu při těžkém ovariálním hyperstimulačním syndromu, exacerbaci migrény v souvislosti s hormonálními fluktuacemi a manifestaci demyelinizačního onemocnění s tumoriformní lézí po opakované stimulaci.

Práce zdůrazňuje potřebu multidisciplinárního a individualizovaného přístupu k léčbě neplodnosti s cílem minimalizovat riziko těchto komplikací.

Neurologické komplikace spojené s asistovanou reprodukcí – kazuistika

Neurological Complications Associated with Assisted Reproductive Technology – a Case Report

Souhrn

Nejvýznamnějším vědeckým a terapeutickým objevem léčby neplodnosti v posledních desetiletích je asistovaná reprodukce, která využívá metod hormonální ovariální hyperstimulace a plánovanou indukci ovulace. Tato léčba s sebou nese riziko rozvoje tzv. ovariálního hyperstimulačního syndromu, který se může vyskytovat v různých stupních. Cílem práce je upozornit na některé neurologické komplikace, které se mohou v souvislosti s ovariální stimulací vyvinout. Mezi nejzávažnější řadíme cévní mozkové příhody. V první kazuistice prezentujeme 27letou pacientku, která prodělala po ovariální stimulaci ischemickou cévní mozkovou příhodu. Další neurologickou komplikací je pravděpodobně zvýšená frekvence a intenzita bolestí hlavy, zejména u nemocných s migrénami v anamnéze. V druhé kazuistice popisujeme 35letou ženu, u které došlo po terapii k rozvoji komplikované migrény. Léčbou navozená hormonální fluktuace může také nepříznivě ovlivnit aktivitu a vnímavost k rozvoji některých autoimunitních chorob, včetně roztroušené sklerózy. Ve třetí kazuistice se věnujeme 37leté pacientce, u které vznikla po ovariální stimulaci první ataka roztroušené sklerózy.

Abstract

Assisted reproductive techniques using hormonal ovarian hyperstimulation and intended induction of ovulation are the most important scientific and therapeutic discoveries in the treatment of sterility made over the last decades. This treatment is associated with a risk of a varied degree ovarian hyperstimulation syndrome. The aim of this review is to emphasize some neurological complications possibly resulting from ovarian stimulation. Cerebral strokes are the most important complications of ovarian stimulation. We present a case of ischemic stroke after a controlled ovarian hyperstimulation regimen in a previously healthy 27-year-old woman. An increased rate and intensity of headaches, mostly in patients with chronic migraine, is another neurological complication. In the second case report, we present a 35-year-old woman suffering from complicated migraine developed after ovarian stimulation. Treatment-induced hormonal fluctuation may have negative effect on the activity and susceptibility to autoimmune diseases, such as multiple sclerosis. In the third case report, we present a 37-year-old patient with the first attack of multiple sclerosis after ovarian stimulation.

I. Okáčová¹, Y. Benešová¹,
P. Štourač^{1,2}, H. Pikulová¹,
P. Praksová¹, A. Mitášová¹,
S. Skutilová¹, M. Keřkovský³,
J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika
LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

³ Radiologická klinika
LF MU a FN Brno



MUDr. Iva Okáčová
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: iva.okacova@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 2. 11. 2011

Přijato do tisku: 20. 4. 2012

Klíčová slova

asistovaná reprodukce – ovariální hyperstimulační syndrom – neurologické komplikace

Key words

assisted reproductive technology – ovarian hyperstimulation syndrome – neurological complications

Tato práce vznikla díky projektu „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Úvod

Poruchy plodnosti jsou v současné době diagnostikovány u 15–20 % párů v hospodářsky vyspělých zemích Evropy. Nejzásadnějším vědeckým a terapeutickým objevem léčby neplodnosti v posledních desetiletích je asistovaná reprodukce (ART). K jejím základním metodám patří in vitro fertilizace a embryotransfer (IVF + ET). Podstatou je navození ovariální hyperstimulace podáním agonistů nebo antagonistů gonadotropních hormonů. Následná aplikace choriového gonadotropinu (hCG) indukuje dozrání oocytů a před transferem embryí se podávají gonadotropiny k podpoře růstu děložní sliznice [1]. V České republice se v současnosti rodí více než 3 % dětí pomocí této metody.

Hormonální léčba je spojena s rizikem rozvoje ovariálního hyperstimulačního syndromu (OHSS). Jedná se o iatrogenní komplikaci umělého oplodnění. Podle závažnosti rozdělujeme OHSS do několika stupňů na lehký, střední a těžký (tab. 1), který může skončit i fatálně [2]. Incidence této komplikace je udávána v rozmezí 0,5–11,2 % a je dána pravděpodobně souhrou několika faktorů. Střední stupeň OHSS se vyskytuje ve 2–5 %, těžké případy vyžadující hospitalizaci se objevují v méně než 1 % stimulovaných cyklů [2].

Terapie OHSS je především symptomatická a empirická. Základní léčba spočívá v zachování bilance tekutin, včasném podání albuminu a koloidů, prevenci trombotické příhody, případně punkcích ascitu a sledování klinických parametrů. Lehčí formy mají tendenci ke spontánní úpravě [3].

Predisponujícími faktory vzniku OHSS jsou astenický habitus, věk ženy do 30 let, přítomnost syndromu polycystických ovarií, typ použitého stimulačního protokolu, luteální suplementace hCG, OHSS v předchozí graviditě a v neposlední řadě také navozená gravidita [4–5].

V souvislosti s OHSS se mohou vyvinout některé neurologické komplikace, například rozvoj cévních mozkových příhod, předpokládá se také vyšší frekvence migrenózních záchvatů. Samotná ovariální stimulace může vést ke zvýšení vnímavosti k rozvoji některých autoimunitních onemocnění, včetně roztroušené sklerózy (RS).

V naší práci uvádíme několik pacientek s neurologickými komplikacemi v souvislosti s ovariální stimulací.

Tab. 1. Stupně ovariálního hyperstimulačního syndromu [2].

1. Lehký stupeň OHSS

- a) stupeň 1: rozepětí břicha a břišní dyskomfort
- b) stupeň 2: příznaky 1 + nauzea, zvracení a/nebo průjem spolu se zvětšením ovarií na 5–12 cm

2. Střední stupeň OHSS

- c) stupeň 3: manifestace lehkého stupně + ultrasonografické známky ascitu

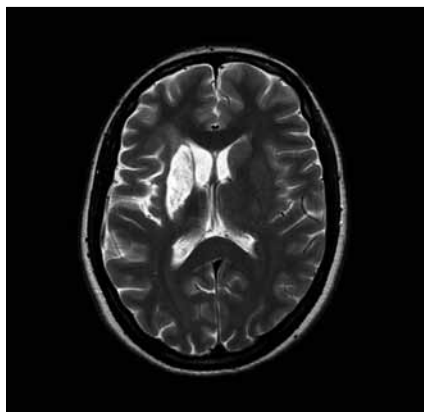
3. Těžký stupeň OHSS

- a) stupeň 4: známky středního stupně + dušnost jako klinická známka ascitu a/nebo hydrotoraxu
- b) stupeň 5: změny v objemu krevním, stoupající viskozita krevní způsobená hemokoncentrací, abnormality koagulace a postižení funkce ledvin s oligurií

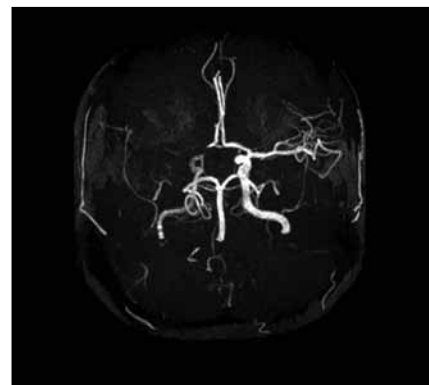
Kazuistika 1

Pacientka, 27 let, dosud zdravá bez interních komorbidit a známých vaskulárních rizikových faktorů podstoupila kompletní IVF cyklus s embryotransferem (ET). Během osmi dnů po ET se rozvíjel břišní dyskomfort a bolesti břicha. Osmý den byla ambulantně provedena punkce ascitu o objemu 3 000 ml. Následující, devátý den po ET došlo k náhlému rozvoji levostranné hemiparézy akcentované na horní končetině do plegie, postižení dolní končetiny bylo těžkého stupně. Na vstupním vyšetření mozku výpočetní tomografií (CT) nebylo prokázáno recentní ischemické ložisko. Transkraniální dopplerovská sonografie při přijetí prokázala okluzi v úseku M1 arteria cerebri media vpravo, tento nález zůstal stacionární i na kontrolním vyšetření po pěti dnech. Pacientce bohužel nemohla být podána intravenózní trombolýza ani jiná intervenční metoda, neboť byla přijata mimo časové okno i pro mechanickou trom-

bektomii. Byla zjištěna gravidita, hodnota hCG při přijetí činila 105 U/l, narůstala až do 20. dne po ET, poté došlo k náhlému poklesu a pacientka spontánně potratila. Za hospitalizace byla provedena další punkce ascitu o objemu 2 000 ml. V krevních odběrech byla nalezena mírná leukocytóza, elevace jaterních testů, pokles celkové bílkoviny a albuminu. Byla prokázána heterozygotní Leidská mutace faktoru V. Ultrasonografickým vyšetřením nebyla prokázána žilní trombóza dolních končetin ani pánevních žil. Také podezření na otevřené foramen ovale nebylo potvrzeno. Při propuštění z nemocnice desátý den od vzniku cévní mozkové příhody stále přetrvávala levostranná hemiparéza akcentovaná na horní končetině do plegie, postižení dolní končetiny zůstalo středně těžkého stupně. Pacientka je schopna chůze s doprovodem. Na kontrolní MR byla rozvinutá ischemie v oblasti bazálních ganglií vpravo a frontoparietálně vpravo (obr. 1 a 2) [6].



Obr. 1. T2-T2 vážený obraz v axiální rovině, zvýšený T2 signál putamen vpravo v rámci subakutní ischemie.



Obr. 2. MRA – nativní MR angiografie (Maximal Intensity Projection Rekonstrukce). Patrný je uzávěr ACM a A1 segmentu ACA vpravo.

Kazuistika 2

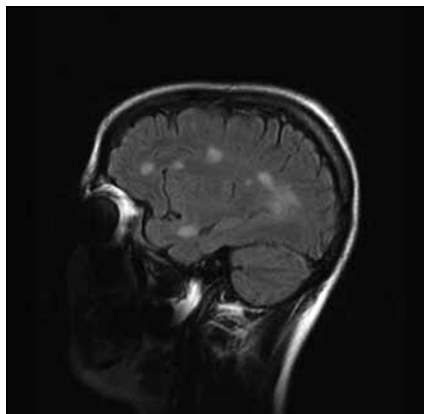
Pacientka, 35 let, trpěla od osmi let migrérami, jinak neměla žádná onemocnění. Bolesti hlavy byly lokalizovány pravostranně, trvající průměrně dva dny s frekvencí asi jedenkrát měsíčně. Bolesti doprovázela fotofobie, fonofobie, nauzea a intermitentně zvracení. Od nástupu menstruace se bolesti hlavy vyskytovaly v souvislosti s menstruačním cyklem. Jednalo se o menstruační migrénu bez aury. Po nasazení hormonální antikoncepce došlo ke zvýšení intenzity bolestí hlavy, proto pacientka hormonální antikoncepci vysadila a stav se opět zlepšil. Pacientka byla vyšetřena a sledovaná na neurologii od roku 2004. Objektivní neurotopický nálezy byly v normě, CT vyšetření mozku s aplikací kontrastní látky a elektroencefalografické vyšetření neprokázalo patologický nálezy. Stav byl uzáven jako migréna bez aury. Bolesti hlavy zpočátku reagovaly na běžná analgetika, od roku 2006 pacientka užívala triptany.

Ve 39 letech podstoupila ovariální stimulaci před IVF. Za měsíc se u pacientky rozvinula silná cefalea charakteru pravostranné hemikranie, která byla provázena zvracením a měla vyšší intenzitu než předchozí ataky. Během týdne se navíc přidaly subfebrilie a pravostranné otalgie, které odezněly do několika dnů. Intenzita bolestí hlavy se poté zmírnila, jednalo se pravděpodobně o koincidenci migrény a sekundární bolesti hlavy při přechodném otogenním infektu. Kontrolní CT vyšetření mozku bylo v normě.

S odstupem jednoho měsíce se k bolestem hlavy přidaly parestezie pravé horní končetiny lokalizované akrálně a zraková aura. K vyloučení sekundární etiologie obtíží byla provedena magnetická rezonance (MR) mozku, která prokázala cystu glandulae pinealis o velikosti 8 × 6 mm bez známek útlaku okolních struktur. Neurochirurgická intervence nebyla indikována. Stav byl zhodnocen jako komplikace migrény (status migrenosus). Po léčbě triptany došlo ke zlepšení stavu, bolesti hlavy i ložiskové příznaky zcela odezněly do dvou měsíců. Cefalea nebyla kontraindikací k další ovariální stimulaci a pacientka absolvovala ve 40 letech znovu cyklus IVF. Nyní je ve 3. měsíci gravidity, bez obtíží.

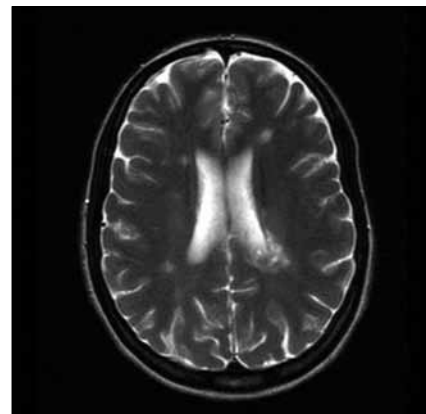
Kazuistika 3

Pacientka, 37 let, trpěla od 30 let amenorrheou a opakovaně podstoupila IVF. V léčebném protokolu byl použit gonadotro-



Obr. 3. FLAIR 1 a 2 – vyšetření FLAIR v sagitální rovině – vícečetná ložiska patologicky vysokého T2 signálu v subkortikální a periventrikulární lokalizaci včetně tumoriformní plaky (FLAIR 1).

pin-releasing hormon, folikuly stimulační hormon, modulatory estrogenních receptorů a hCG. Pět stimulačních cyklů proběhlo bez komplikací. V průběhu šestého cyklu stimulace si pacientka začala stěžovat na nespecifické obtíže, zvýšenou únavnost, nesoustředěnost a poruchu kognitivních funkcí. K hospitalizaci byla přijata pro lehkou pravostrannou hemiparézu. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována vaskulární nebo demyelinizační etiologie. Na CT vyšetření mozku bylo popsáno parietálně vlevo nad postranní komorou izodenzní ložisko okrouhlého tvaru o velikosti 25 mm, lemované malým edémem. Následně bylo provedeno MR vyšetření mozku, kde byla prokázána vícečetná T2 hyperintenzní ložiska supratentoriálně, největší z nich, tumoriformní o velikosti 40 × 26 × 28 mm s lehkým postkontrastním syčením vlevo při zadním rohu postranní komory. V minulosti pacientka neměla žádné zobrazovací vyšetření mozku, proto nebylo možno provést srovnání s předchozím nálezem. V mozkomíšním moku, který byl nezávěrný, bylo prokázáno sedm oligoklonálních pářů, které nebyly přítomny v séru. Byl diagnostikován klinicky izolovaný syndrom. Pacientka byla léčena kortikoidy, podali jsme metylprednizolon v dávce 3 g a byla zahájena imunomodulační terapie interferony. Došlo ke zlepšení klinického stavu a snížení EDSS skóre ze stupně 3,5 na 1,5, pravostranná diparéza zcela regredovala. Kontrolní MR vyšetření mozku s odstupem dvou měsíců prokázalo zmenšení tumoriformní plaky a snížení počtu T2 hyperintenzních ložisek (obr. 3 a 4).



Obr. 4. T2–T2 vážený obraz v transverzální rovině, FLAIR – FLAIR obraz v sagitální rovině; patrná je významná regrese demyelinizačního ložiska vlevo periventrikulárně.

Diskuze

Klíčovou roli v patofyziologii OHSS hraje zvýšení kapilární permeability vlivem uvolněných vazoaktivních látek produkovaných vaječnými buňkami v průběhu ovariální stimulace a únik tekutiny z cév do extravaskulárního prostoru, zejména do dutiny břišní, pohrudniční nebo perikardiální. Na poruše kapilární permeability se podílejí především renin-angiotenzin systém, interleukiny, tumor nekrotizující faktor alfa, endotelin-1 a cévní endoteliální růstový faktor (VEGF) [7]. Větší výpotky se mohou projevit klinicky především dušností, která je jedním z prvních příznaků signalizujících závažný stav. K dušnosti přispívá vysoká poloha bránice při ascitu, který může být i monstrózních rozměrů, spolu s velkým objemem ovaríí, která mohou dosáhnout většího průměru než 15 cm. Dušnost může být způsobena také pleurálním či perikardiálním exudátem [2].

Hemokoncentrace, která vznikla transsudací, zvyšuje riziko intravaskulární trombózy i bez větší primární alterace hodnot koagulačních parametrů [2].

Zvyšuje se riziko intravaskulární tepenné nebo žilní trombózy a rozvoje ischemických cévních mozkových příhod (CMP), embolizačních příhod nebo trombózy žilních splavů. Tyto komplikace se většinou vyskytují v souvislosti s rozvojem těžké formy OHSS. Incidence se uvádí mezi 0,5 a 1 % [6]. U pacientky popisované v kazuistice se jednalo o těžkou formu OHSS s nálezem masivního ascitu.

Bylo popsáno několik případů žen, u kterých vznikla po ovariální stimulaci is-

chemická (CMP) [8,9,10], trombóza žilních splavů [11] nebo kardioembolická příhoda [12]. Tyto případy prokazují, že ovariální stimulace může být rizikovým faktorem pro rozvoj CMP u jinak zdravých žen. Riziko trombóz se dále zvyšuje při současné koincidenci s dalšími faktory, např. Leidenskou mutací nebo antifosfolipidovým syndromem. U pacientek s antifosfolipidovým syndromem je popisována zvýšená incidence spontánních abortů [13], tyto nemocné častěji podstupují ART a jsou vystaveny vyššímu riziku rozvoje OHSS spolu s komplikací v podobě trombembolické příhody [13].

Léčba ischemické CMP v těhotenství je specifická. Pokud se pacientka dostaví v časovém okně a splňuje kritéria pro podání intravenózní nebo intraarteriální trombolýzy, je těhotenství považováno za všeobecnou kontraindikaci. Pouze v případě akutního, život ohrožujícího stavu je nutné posoudit terapeutický přínos a riziko této léčby. Ve studiích prováděných na zvířatech bylo prokázáno, že rekombinantní tkáňový aktivátor plazmogeny (rTPA) neprostupuje placentou a nebyly prokázány známky teratogenicity [14]. V literatuře bylo popsáno také několik případů podání trombolýzy gravidní pacientce. rTPA byl například podán nemocné ve třetím trimestru těhotenství, u které byla prokázána okluze arteria carotis media vpravo, pět hodin po rozvoji levostranné hemiplegie. Neurologický náález kompletně regredoval a pacientka o tři dny později porodila zdravé dítě [15].

V léčbě sekundární prevence ischemické cévní mozkové příhody se užívá kyselina acetylsalicylová. Její podání může v počátku těhotenství zvýšit riziko potratu. Ve třetím trimestru vzrůstá riziko předčasného uzavření ductus arteriosus, prodloužení těhotenství a porodu a také hemoragických komplikací během porodu u matky i novorozence. Z těchto důvodů by kyselina acetylsalicylová neměla být ve třetím trimestru těhotenství podávána [16].

Další neurologickou komplikací in vitro fertilizace a embryotransferu je pravděpodobně zvýšená frekvence a intenzita bolestí hlavy, zejména u nemocných s migrénami v anamnéze. Kolísání sérové hladiny estrogenů je považováno za spouštěcí faktor migrenózní bolesti hlavy. Toto potvrzuje retrospektivní studie pacientek podstupujících stimulaci před IVF [17]. Protokoly ART jsou asociovány s výraznou hor-

monální fluktuací. Cefalea se nejčastěji vyskytovala ve fázi ovariální stimulace, kdy jsou sérové hladiny estrogenu nejvyšší [17].

Předpokládá se také, že by mohla existovat asociace mezi migrénami a rozvojem OHSS. Ze studie Rolleneho et al. vyplývá, že v patogenezi obou onemocnění se významně uplatňuje porušená regulace dopaminergního systému, na které by se mohly podílet podobné genové mutace vázané na dopamin. Bylo prokázáno, že po podání dopaminových agonistů došlo ke snížení kapilární permeability a zlepšení OHSS [18].

Léčbou navozená hormonální fluktuace může také nepříznivě ovlivnit aktivitu a vnímavost k rozvoji některých autoimunitních chorob, včetně RS [19]. RS postihuje 1,5–2,5krát častěji ženy než muže a k rozvoji onemocnění dochází nejčastěji ve fertilním věku [20]. Pohlavní hormony mají pleiotropní efekt, který závisí na koncentraci, zejména u estrogenů, jejich konverzi na jiné metabolity a interakci s vnitřním prostředím. Výsledné ovlivnění komplexních interakcí mezi imunitním systémem a lokálním prostředím pohlavními hormony vede ke zvýšení nebo útlumu autoimunitní reakce [21]. Bylo prokázáno, že nízké hladiny estrogenů navozují Th-1 typ imunitní odpovědi a expresi prozánětlivých cytokinů. Naopak vysoké hladiny estrogenů a progesteron navozují Th-2 typ imunitní odpovědi a zvýšení sekrece protizánětlivých cytokinů [22].

Byl popsán zvýšený počet roční frekvence relapsů; relaps rate u pacientek po ovariální stimulaci před IVF. Bylo také prokázáno, že podání agonistů gonadotropních hormonů v léčebném protokolu ovlivňuje nepříznivěji průběh nemoci a relaps rate než podání jejich antagonistů [23].

Závěr

Poruchy plodnosti jsou v současné době velmi časté. Metody umělého oplodnění dávají párům novou naději, současně ale mohou být spojeny s rizikem rozvoje hyperstimulačního syndromu. Cílem tohoto sdělení je upozornit na možné nejčastější neurologické komplikace, spojené s umělým oplodněním.

Literatura

1. Crha I. Farmakoterapie v reprodukční medicíně. Prakt Lekaren 2010; 6(4): 173–176.
2. Marek D, Machač S. Ovariální hyperstimulační syndrom-soubor interních komplikací u gynekologických pacientek podstupujících in vitro fertilizaci. Interni Med 2003; 8: 389–394.

3. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Lien YR, Chen SU, Yang YS. Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. Taiwan J Obstet Gynecol 2011; 50(1): 2–10.
4. Delvigne A, Demoulin A, Smits J. The ovarian hyperstimulation syndrome in vitro fertilization: a Belgian multicentric study. Hum Reprod 1993; 8(9): 1353–1360.
5. Mardešić T. Hyperstimulační syndrom, klasifikace, patofyziologie, prevence a léčba. Cesk Gynekol 1993; 58(1): 23–26.
6. Latová H, Bednařík J. Ischemický iktus jako komplikace ovariálního hyperstimulačního syndromu – kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104 (Suppl 3): S128.
7. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. Hum Rep 1997; 12(6): 1129–1137.
8. Qazi A, Ahmed AN, Qazi MP, Usman F, Ahmad A. Ischemic stroke with ovarian hyperstimulation syndrome. J Pak Med Assoc 2008; 58(7): 411–413.
9. Hwang WJ, Lai ML, Hsu CC, Hou NT. Ischemic stroke in a young woman with ovarian hyperstimulation syndrome. J Formos Med Assoc 1998; 97(7): 503–506.
10. Bártková A, Sanak D, Dostál J. Acute ischaemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome. Neurol Sci 2008; 29(6): 463–466.
11. Man BL, Hui ACF. Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome. Hong Kong Med J 2011; 17(2): 155–156.
12. Worrell GA, Wijedicks EFM, Eggers MD. Ovarian hyperstimulation syndrome with ischemic stroke due to an intracardiac thrombus. Neur Sci 2008; 29(6): 463–466.
13. Koo EJ, Rha JH, Lee BI, Kim MO, Ha CK. A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome. J Korean Med Sci 2002; 17(4): 574–576.
14. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. Womens Health (Lond Engl) 2011; 7(3): 363–374.
15. Johnson D, Kramer D, Cohen E, Rochon M, Rosner M, Weinberger J. Trombolytic therapy for acute stroke in late pregnancy with intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator. Stroke 2005; 36(6): E53–E55.
16. Keller O, Linhartová A. Některá další neurologická onemocnění a jejich léčba v graviditě a laktaci. Neurol Prax 2010; 11(5): 300–302.
17. Amir BY, Yaacov B, Guy B, Gad P, Itzhak W, Gal I. Headaches in women undergoing in vitro fertilization and embryo-transfer treatment. Headache 2005; 45(3): 215–219.
18. Rollene NL, Khan Z, Schroeder DR, Cutrer FM, Coddington CC. Migraines and ovarian hyperstimulation syndrome: a dopamine connection. Fertil Steril 2011; 95(1): 417–419.
19. Cutolo M, Sulli A, Capellino S. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. Lupus 2004; 13(9): 635–638.
20. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopal SV, Sadovnick AD et al. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet Neurol 2006; 5(11): 932–936.
21. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. Front Biosci 2009; 14: 4477–4515.
22. Ebers G. Environmental factors in multiple sclerosis. MS Forum 1998; Modern Management Workshop, Montréal.
23. Laplaud DA, Lefrère F, Leray E, Barrière P, Wiartowski S. Increased risk of relapse in multiple sclerosis patients after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Gynecol Obstet Fertil 2007; 35(10): 1047–1050.

Okáčová I, Benešová Y, Vlčková E, Keřkovský M, Praksová P, Hladíková M, Kosík J, Uldrijanová D, Štourač P, Bednařík J. Tumoriformní varianta roztroušené sklerózy – dvě kazuistiky. Cesk Slov Neurol N. 2013;76(5).

Článek je zaměřen na tumoriformní variantu roztroušené sklerózy (RS), vzácnou a diagnosticky náročnou formou demyelinizačního onemocnění, která může klinicky i radiologicky napodobovat mozkový nádor či infekční proces. Práce kombinuje kazuistiky s přehledem diferenciální diagnosticky relevantních klinických jednotek a vhodných paraklinických metod k jejich odlišení.

Přínosem je zejména vymezení tzv. „red flags“ pro tumoriformní demyelinizaci a zdůraznění, že samotné vstupní MR často neumožňuje spolehlivé odlišení od gliomu, abscesu či lymfomu. Diagnostika proto vyžaduje komplexní přístup včetně sledování v čase, doplňkových zobrazovacích metod a někdy i histologické verifikace.

Kazuistiky ilustrují dvě typické diagnostické situace. V prvním případě vedla atypie MR k biopsii s limitovanou výtěžností; diagnóza RS byla stanovena až na základě dynamiky nálezů, přítomnosti oligoklonálních pásů a evokovaných potenciálů. Ve druhém případě byla diagnostika komplikována negativitou oligoklonálních pásů; klíčovou roli sehrála následná diseminace v čase na MR, přičemž diagnózu definitivně potvrdila biopsie tumoriformní léze.

Práce zdůrazňuje význam mezioborové spolupráce a longitudinálního klinicko-radiologického hodnocení, které je v této situaci zásadní.

Tumoriformní varianta roztroušené sklerózy – dvě kazuistiky

Tumefactive Variant of Multiple Sclerosis – Two Case Reports

Souhrn

Diagnostika roztroušené sklerózy mozkomíšní (RS) se podle aktuálních kritérií opírá vedle klinického obrazu zejména o nálezy zobrazovacích metod, především pak magnetické rezonance (MR), kde je charakteristickým obrazem záchyt T2 hypersignálních lézí alespoň ve dvou ze čtyř typických oblastí CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální a/nebo míšní), a která je také základem pro diferenciální diagnózu tohoto onemocnění vůči jiným klinicky relevantním jednotkám. Tumoriformní varianta RS je velmi vzácná forma onemocnění s prevalencí 3 : 1 milion obyvatel. Její radiologické nálezy i klinický obraz jsou do značné míry odlišné a pro RS často netypické a mohou napodobovat nádorové onemocnění nebo některé formy postižení infekčních či obecně zánětlivých. Typickým MR nálezem u tumoriformní varianty RS je přítomnost solitárních ložisek větších než 2 cm spojených s kolaterálním edémem a/nebo přítomností prstenčitého vychytávání kontrastní látky. Klinické projevy pak souvisí s lokalizací léze a její velikostí: nejčastěji se jedná o bolesti hlavy, kognitivní změny, afázii, apraxii a/nebo epileptické záchvaty. Vzhledem k diferenciálně-diagnostickým obtížím, které takový klinický a MR obraz představuje, je pro stanovení správné diagnózy mnohdy nezbytná stereotaktická biopsie ložiska. Přínosná může být také pozitronová emisní tomografie mozku s využitím fluoro-deoxyglukózy, stejně jako zohlednění nálezů vyšetření mozkomíšního moku a evokovaných potenciálů. V prezentované práci uvádíme dvě kazuistiky pacientů s tumoriformní variantou RS. Cílem je upozornit na klinické projevy a radiologické nálezy této vzácné formy demyelinizačního onemocnění a poskytnout přehled metod využitelných v diferenciální diagnostice.

Abstract

Diagnosis of multiple sclerosis (MS) according to the revised diagnostic criteria is based on clinical symptoms and magnetic resonance imaging (MRI). Diagnosis of MS requires elimination of more likely diagnoses. Multiple sclerosis lesions are visible on MRI as T2 hypersignal lesions typically in at least two of the four CNS areas: periventricular, juxtacortical, infratentorial and spinal cord. Tumefactive MS (TMS) is a rare variant of this disease with the estimated prevalence of about 3 cases per million people. Its radiological and clinical symptoms are different from common MS variants and could mimic other diseases, such as brain tumours and inflammatory diseases. Typical radiographic feature of TMS is defined as a solitary large lesion sized >2 cm, associated with perilesional oedema and/or the presence of ring enhancement on MR. Clinical signs and symptoms depend on lesion location and size and include headache, cognitive abnormalities, mental confusion, aphasia, apraxia and/or seizures. Since differential diagnosis of such clinical presentation and MRI is difficult, brain biopsy is often required. Diagnosis could be supported by positron emission tomography, cerebrospinal fluid examination and evoked potentials. In this report, we present two patients with tumefactive MS. The purpose of the report is to emphasize clinical and radiological features of this rare disease and to pinpoint examination procedures that could be used in differential diagnosis.

Použité zkratky

CNS	centrální nervový systém	PRRS	primárně progresivní roztroušená skleróza
EDSS	Expanded Disability Status Scale	RRRS	relaps-remitentní roztroušená skleróza
MEP	motorické evokované potenciály	RS	roztroušená skleróza
MR	magnetická rezonance	VEP	zrakové evokované potenciály
OP	oligoklonální pásy		
PET	pozitronová emisní tomografie		

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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

I. Okáčová^{1,2}, Y. Benešová¹, E. Vlčková^{1,2}, M. Keřkovský^{2,3}, P. Praksová^{1,2}, M. Hladíková^{1,2}, J. Kosík⁴, D. Uldrijanová¹, P. Štourač^{1,2}, J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

³ Radiologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Neurochirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha



MUDr. Iva Okáčová
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: iva.okacova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 4. 3. 2013

Přijato do tisku: 24. 4. 2013

Klíčová slova

tumoriformní varianta roztroušené sklerózy – magnetická rezonance – pozitronová emisní tomografie – stereotaktická biopsie

Key words

tumefactive multiple sclerosis – magnetic resonance imaging – positron emission tomography – stereotactic brain biopsy

Úvod

Současná diagnostická kritéria roztroušené sklerózy (RS) se vedle klinického obrazu opírají zejména o nálezy zobrazovacích metod, především pak magnetické rezonance (MR). Charakteristickým obrazem je přítomnost hyperintenzních lézí v T2 vážených obrazech (T2W) a v modu FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery). Tato ložiska jsou nejčastěji orientována kolmo na osu postranních komor, bývají ostře ohraničená, homogenní, mají ovoidní tvar a většinou nejsou doprovázena masivním kolaterálním edé-

mem [1,2]. Léze jsou typicky mnohočetné a vyskytují se alespoň ve dvou ze čtyř typických oblastí centrálního nervového systému (tj. v oblasti periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální a/nebo míšní).

Tumoriformní varianta RS je velmi vzácná forma onemocnění, jejíž prevalence činí 3/1 milion obyvatel nebo zhruba 1–2/1 000 pacientů s RS. Stejně jako RS obecně se i tato forma vyskytuje častěji u žen, onemocnění začíná přibližně ve 37 letech věku [3]. Typickým nálezem na MR je u tumoriformní varianty RS nález jednoho či více solitárních ložisek větších

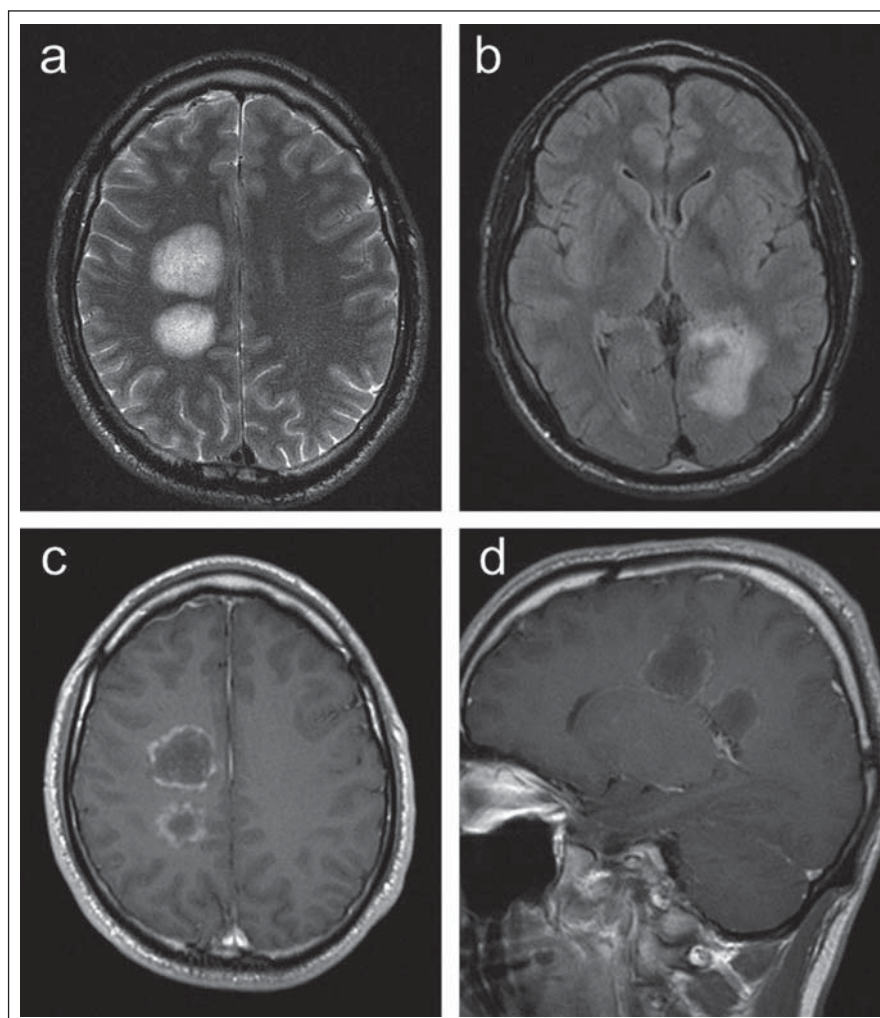
než 2 cm spojených s rozsáhlým kolaterálním edémem a/nebo přítomností prstenčitého vychytávání kontrastní látky [4–7]. Klinický obraz tumoriformní varianty RS souvisí s lokalizací léze a její velikostí a rozsahem kolaterálního edému, resp. se související elevací intrakraniálního tlaku. Mezi nejčastější projevy patří bolesti hlavy, kognitivní změny, afázie, apraxie a/nebo epileptické záchvaty. Tyto klinické projevy nejsou typické pro demyelinizační onemocnění a spolu s výše popsaným nálezem na MR vyšetření imponují spíše jako mozkový nádor či ložiskové zánětlivé onemocnění, např. mozkový absces, granulomatózní zánět nebo vaskulitida, čímž diagnostický proces znesnadňují. Pro stanovení správné diagnózy je v některých případech indikována stereotaktická biopsie ložiska a histologické vyšetření odebraného tkáňového vzorku [4–7]. V naší práci uvádíme dvě kazuistiky pacientů s tumoriformní variantou RS. Cílem je popsat klinické a radiologické nálezy tohoto vzácného onemocnění a poskytnout přehled paraklinických metod využitelných v diferenciální diagnostice.

Kazuistika 1

U 30letého muže se od 29 let rozvíjelo oslabení levostranných končetin, současně si stěžoval na difúzní bolesti hlavy s frontálním maximem. Při klinickém vyšetření byla zjištěna lehká centrální levostranná hemiparéza. MR vyšetření mozku prokázalo dvě patologická ložiska vpravo periventrikulárně a nepravidelné infiltrace při okcipitálním rohu levé postranní komory se zasahováním do kalózního tělesa, postkontrastně bylo zřetelné prstenčité syčení v části periferie ložiska (obr. 1).

Vyšetření difúzně vážených zobrazení (Diffusion-Weighted Imaging, DWI) nebylo provedeno.

V rámci diferenciální diagnostiky bylo vedle pseudotumoru demyelinizačního typu RS/ADEM nejasné primární příčiny vysloveno podezření na možnost gliomu vyššího stupně malignity, která byla ošetřujícím lékařem vyhodnocena jako závažnější, a tedy indikovaná k prioritnímu vyloučení. Proto byla provedena stereotaktická biopsie jednoho z ložisek. Výsledek histologického vyšetření však nebyl jednoznačný, svědčil pro gliom s nízkým stupněm malignity či reaktivní nenádorovou gliózu v sousedství jiného patologického ložiska. Vzhledem k nutnosti bližší



Obr. 1. Kazuistika 1: vstupní MR vyšetření u pacienta s ložiskovým postižením supratentoriálně. (a) T2 vážený obraz v axiální rovině se zachycením dvou objemných hyperintenzních lézí v bílé hmotě centrum semiovale vpravo. (b) FLAIR zobrazení v axiální rovině s patol. zvýšeným signálem podél okcipitálního rohu levé postranní komory. (c, d) postkontrastní zobrazení v transverzální a sagitální rovině s obrazem prstenčitého syčení ložisek.

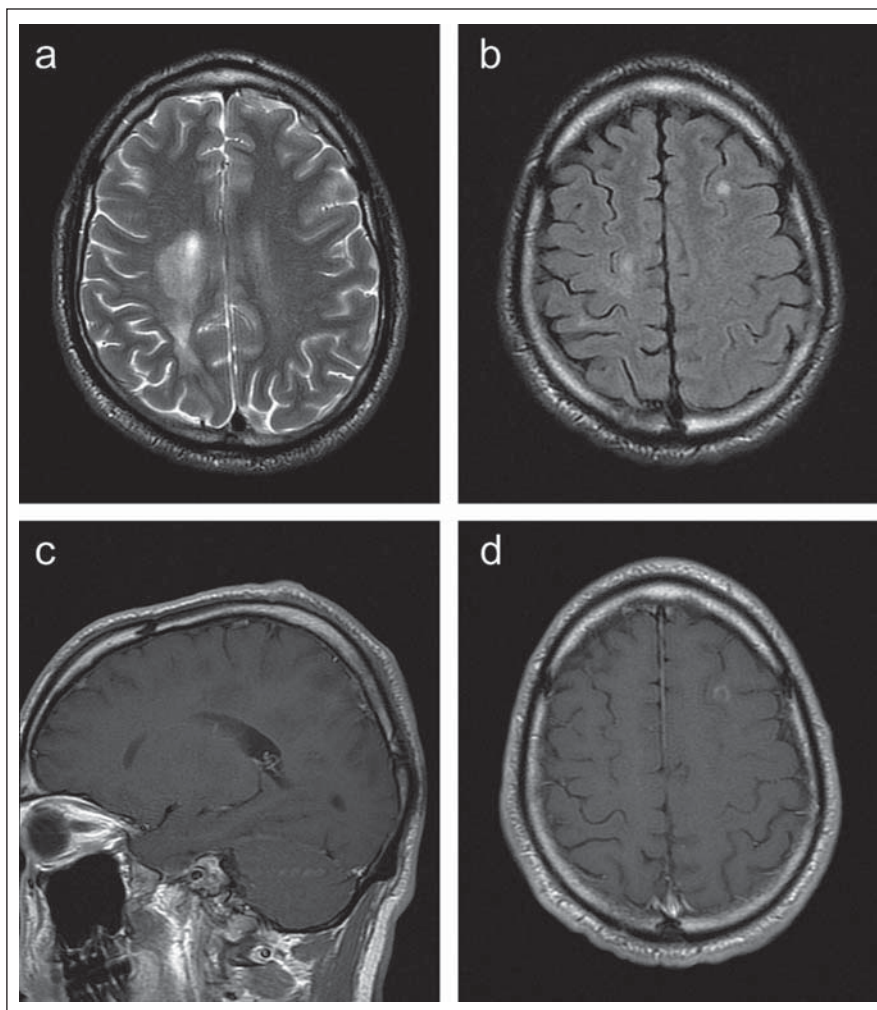
Radiologická dokumentace ke vstupnímu vyšetření pacienta byla zapůjčena oddělením zobrazovacích metod Oblastní nemocnice Příbram (prim. MUDr. Petr Bleha), za její poskytnutí autoři děkují.

specifikace charakteru ložisek bylo provedeno vyšetření mozku pozitronovou emisní tomografií (PET) s využitím fluoro-deoxyglukózy (FDG). Podezření na vysoce maligní gliom nebylo potvrzeno, protože oblasti vykazující zvýšený metabolismus glukózy, jejichž záchyt by podporoval podezření na tento typ nádoru, nebyly nalezeny. Odlišení gliomu s nízkým stupněm malignity, reaktivní gliózy či jiného typu ložiska s nízkou metabolickou aktivitou od okolní mozkové tkáně není touto metodou možné.

Kontrolní MR vyšetření mozku s půlročním odstupem prokázalo stacionární nález. S odstupem jednoho roku od počátku onemocnění došlo k vývoji klinického stavu: vedle stacionární lehké levostranné hemiparézy se u pacienta nově objevila levostranná hemihypestezie a lehká paleocerebelární a pravostranná neocerebelární symptomatika. Také nález na kontrolním MR mozku v tomto období podstatně změnil svůj charakter (obr. 2). Vpravo došlo k výraznému zmenšení původně zachycených periventrikulárně uložených ložisek, vymizelo též jejich postkontrastní syčení. Současně se objevila řada dalších drobnějších ložisek zvýšené intenzity v T2W obrazech, a to oboustranně periventrikulárně, frontálně vlevo a temporálně vpravo. Po aplikaci kontrastní látky došlo u některých ložisek k syčení charakteru neúplného prstence. V oblasti krční míchy nebyly zachyceny změny intenzity signálu.

Vzhledem k vývoji nálezu na MR a změně jeho charakteru bylo vysloveno podezření na demyelinizační onemocnění CNS. V rámci došetření byla provedena lumbální punkce a elektrofyziologické vyšetření. Mozkomíšní mok nevykazoval cytologické změny ve smyslu zánětlivého poškození, zachyceny nebyly ani případné buněčné atypie korelující s eventuálním nádorovým onemocněním. Bylo zde však prokázáno 15 oligoklonálních pásmů (OP), které nebyly přítomny v séru, a zvýšená intratékální syntéza imunoglobulinů třídy IgG a IgA.

Vyšetření zrakovými evokovanými potenciály (VEP) prokázalo signifikantní stranově asymetrické prodloužení latence vlny P100 vlevo korelující s demyelinizační lézí prechiasmatického úseku zrakové dráhy zleva. Vyšetření motorických evokovaných potenciálů (MEP) k dolním končetinám prokázalo horší výbavnost kortikálních odpovědí a prolongaci cen-



Obr. 2. Kazuistika 1: kontrolní MR vyšetření s odstupem jednoho roku demonstruje regresí největších ložisek vpravo periventrikulárně s částečným poklesem signálu v T2 obraze (a) a s vymizením postkontrastního syčení (c). Nově zachyceno drobné ložisko vlevo frontálně ve FLAIR obraze v axiální rovině (b), které se postkontrastně prstencitě sytí (d).

trálního motorického kondukčního času vlevo svědčící pro možnost léze centrálního úseku motorické dráhy k levé dolní končetině.

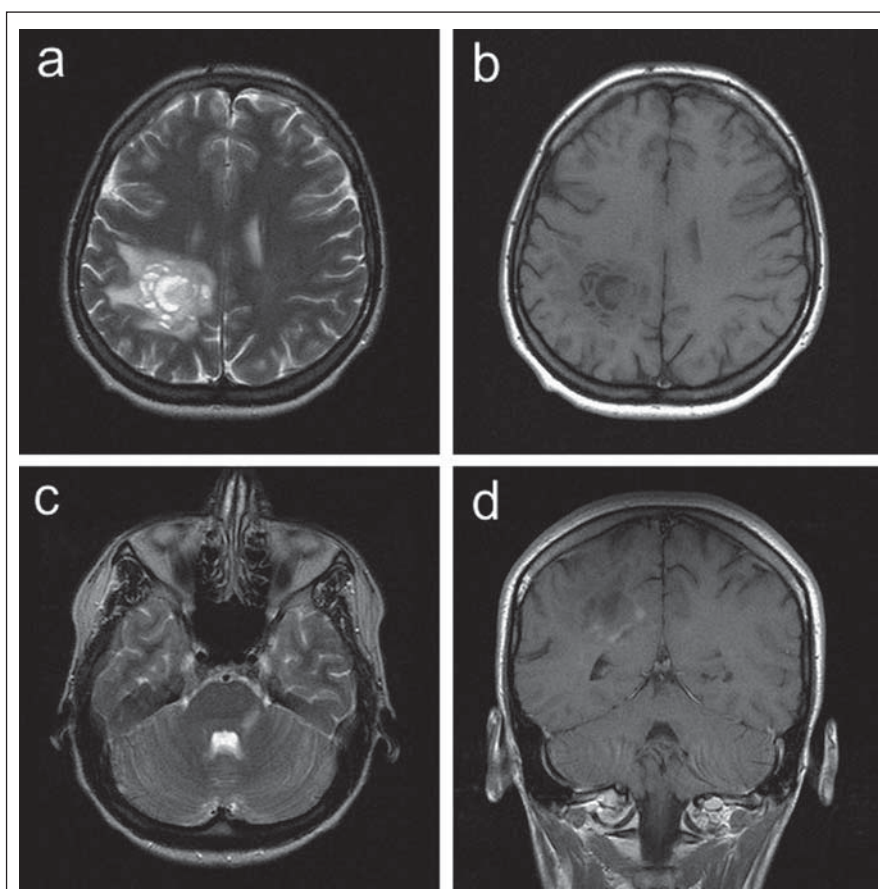
U pacienta byla na základě McDonaldových kritérií diagnostikována RS [8]. Nemocnému bylo podáno 5 g metylprednizolonu intravenózně, po léčbě však nedošlo k výraznějšímu zlepšení klinického stavu. Ten je v současnosti, tj. tři měsíce od popsaného kontrolního MR, beze změn oproti výše popsanému nálezu. Terapeuticky připadala v úvahu i plazmaferéza, kterou však pacient odmítl.

Kazuistika 2

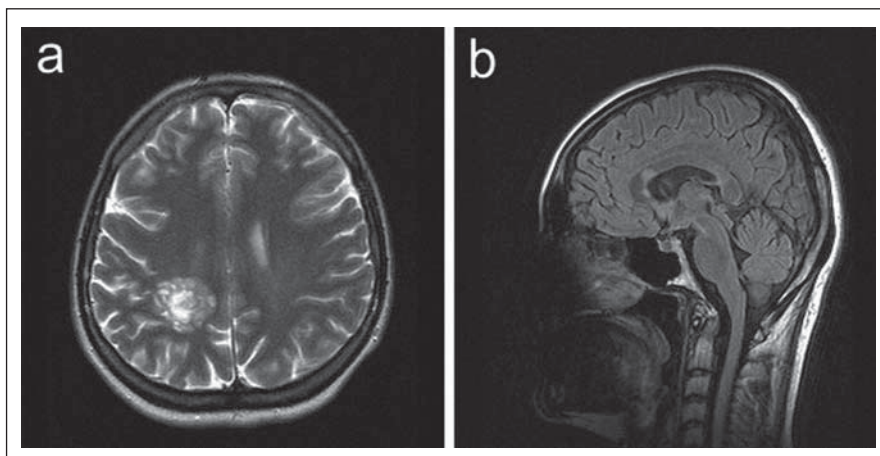
U 39leté ženy se od 27 let věku, v rozmezí tří let, manifestovaly tři epizody br-

nění levostranných končetin trvající vždy asi jeden týden. Pro tyto potíže nebyla nikde vyšetřena.

Ve 30 letech se levostranné parestzie opakovaly a byly provázeny trvalými pravostrannými hemikraniemi. Klinické neurologické vyšetření prokázalo frustrní levostrannou hemiparézu. CT mozku prokázalo nález hypodenzní, po aplikaci kontrastní látky se nesytící expanze v hloubi pravé hemisféry. Na MR vyšetření mozku bylo potvrzeno patologické ložisko při těle pravé postranní komory tumoriformního vzhledu s menší zónou edému v okolí, což vedlo k podezření na astrocytom. Další drobnější ložisko bylo patrné v oblasti levého mozečkového pedunklu. V rámci diferenciální diagnostiky se uva-



Obr. 3. Kazuistika 2: patologické ložisko lokalizované při těle pravé postranní komory nehomogenní intenzity signálu a se zónou edému v okolí zobrazené na axiálních skelech T2 (a) a T1 (b) váženého MR zobrazení, postkontrastně s nehomogenním vysycením v části periferie ložiska při zobrazení v koronární rovině (d). Další drobnější ložisko zvýšeného signálu je patrné v oblasti levého středního pedunklu mozečku (c).



Obr. 4. Kazuistika 2: kontrolní MR vyšetření s odstupem tří měsíců. a) T2 vážený obraz v axiální rovině. Ložisko vpravo parietálně přetrvává, nyní již bez perifokálního edému. b) FLAIR zobrazení v sagitální rovině ukazuje další drobnější ložisko v rostrální části kalózního tělesa.

žovalo o etiologii zánětlivé či demyelinizační (obr. 3). Vzhledem k podezření na tumor v případě většího ložiska supraten-

torálně nicméně byla indikována a provedena stereotaktická biopsie. Histologický nálezn odpovídal demyelinizaci. K došet-

ření demyelinizačního onemocnění byla proto indikována lumbální punkce. Základní cytologický a biochemický nálezn v mozkomíšním moku byl v normě, nebyla prokázána ani přítomnost OP pásů v séru ani v likvoru. Jedinou prokázanou abnormalitou byl záchyt pozitivní MRZ reakce v mozkomíšním moku. Somatosenzitivní evokované potenciály (SEP) nervus medianus i nervus tibialis, VEP a sluchové evokované potenciály byly oboustranně zcela v normě. Vyšetření MEP prokázalo prodloužení centrálního motorického kondukčního času k levé dolní končetině, což koreluje s postižením centrálního úseku motorické dráhy v této distribuci. Pacientce byl podán metylprednizolon v dávce 3 g, následovaný sestupnou dávkou kortikoidů. V klinickém obraze přetrvávala i po přeléčení frustní levostranná hemiparéza, levostranné hemiparestezie odezněly. S odstupem tří měsíců (během nichž nedošlo ke změně klinického stavu pacientky) bylo provedeno kontrolní MR mozku s nálezem nezměněného rozsáhlého ložiska vpravo parietálně, nově se objevila další drobnější T2W hypersignální ložiska v corpus callosum a v pravém temporálním laloku (obr. 4), tedy korelující s multifokálním demyelinizačním postižením v popsané distribuci. MR krční míchy neprokázalo demyelinizační ložiska ani jiný typ abnormality. Bylo provedeno PET vyšetření mozku s nálezem hypometabolismu FDG v rozsáhlé oblasti parietální kůry vlevo. Nález nesvědčil pro tumor s vyšším stupněm malignity.

Pacientka splňovala McDonaldova diagnostická kritéria pro relabující-remitentní RS (RRRS) [8], byla splněna kritéria diseminace v čase i v prostoru na MR vyšetření mozku. Po stanovení diagnózy RS byla zahájena terapie interferony. S odstupem tří let od zahájení této léčby se u pacientky objevila další ataka onemocnění, v rámci které došlo k rozvoji lehké paraparézy dolních končetin. Terapeuticky byl opět podán metylprednizolon v dávce 3 g, následovaný sestupnou dávkou kortikoidů. Paraparéza dolních končetin poté odezněla, v neurologickém nálezu přetrvávala pouze reziduální frustní levostranná hemiparéza. Na kontrolním MR mozku došlo k mírné progresi nálezu.

V současné době je pacientka léčena interferony devět let. V mezidobí došlo k mírné progresi klinického stavu, v objektivním nálezu je nyní přítomna lehká

levostranná hemiparéza, tíže neurologického postižení hodnocená pomocí Expanded Disability Status Scale (EDSS) činí 3. Na MR vyšetření mozku přetrvává nezměněné ložisko v hloubi pravé hemisféry, mírně četnější jsou T2W hypersignální ložiska v ostatních oblastech mozku.

Diskuze

Prezentované kazuistiky dokumentují diagnostické obtíže obvyklé u pacientů s tumoriformní variantou RS, tedy vzácnou formou demyelinizačního onemocnění CNS s atypickými klinickými obtížemi. Zejména MR nález nekoreluje s aktuálními diagnostickými kritérii demyelinizačního onemocnění charakteru RS. Rozbor anamnestických dat, klinické neurologické vyšetření a MR nález jsou přítom v úvodu diagnostického procesu klíčové metody, z nichž vychází diferenciálně-diagnostická rozvaha i indikace dalších vyšetření vedoucích ke správnému určení charakteru léze.

V klinickém obraze jsou vedle perzistujících či progresivně narůstajících ložiskových neurologických symptomů, jejichž charakter závisí na lokalizaci léze, často udávaným symptomem trvalé (neepizodické) bolesti hlavy různého charakteru, na které si stěžovali i oba pacienti ve výše uvedených kazuistikách. Přestože epizodická bolest hlavy migrenózního i tenzního typu je u pacientů s RS signifikantně častější než v běžné populaci [9], neepizodické bolesti hlavy do obvyklého klinického obrazu RS nepatří. Také perzistence či postupná progresivní neurologické symptomatiky, bez remisí klinického nálezu, není typická pro atakovitě-remitentní RS jako nejčastější formu klinického průběhu tohoto onemocnění (nevylučuje však pochopitelně možnost méně obvyklé primární, event. sekundárně progresivní formy RS). Charakter klinických obtíží s dominující trvalou cefaleou a postupným rozvojem fokálních neurologických symptomů tak u obou pacientů v našich kazuistikách imponoval spíše dojmem ložiskového procesu mozku nádorového či infekčního, resp. obecně zánětlivého charakteru.

Z anamnestických dat může být pro diferenciální diagnostiku významný zejména údaj o předchozích tranzitorních fokálních neurologických obtížích, imponujících jako možné ataky demyelinizačního onemocnění charakteru RS, které

udávala pacientka z naší druhé kazuistiky. Protože však takové obtíže nejsou z pohledu pacienta často asociovány se současným onemocněním časově ani svým charakterem, je nutno se na ně nemocného aktivně dotazovat. I přes systematické pátrání po podobných anamnestických obtížích však u části pacientů takové předchozí symptomy korelující s případnou atakou nezjistíme. Stejně tak tomu bylo u pacienta prezentovaného v naší první kazuistice.

Vedle klinického obrazu jsou u pacientů s tumoriformní variantou RS v úvodu diagnostického procesu klíčová zobrazovací vyšetření, zejména pak MR mozku, event. CT, které je u části pacientů provedeno jako úvodní vyšetření vzhledem k atypickým klinickým příznakům. Tumoriformní léze se často zobrazí jako dobře ohraničené hypodenzní ložisko s kolaterálním edémem [10]. Charakteristickým MR nálezem je tumoriformní léze, která může mít charakter jedno- či víceložiskového procesu. Léze mají nepravidelný tvar, v okolí bývá popisován edém a dochází k jejich variabilnímu sycení po podání kontrastní látky. Ložiska jsou obvykle lokalizována v bílé hmotě, u některých se mohou objevit známky centrální nekrózy, cystické degenerace a expanze do kortexu. Popsaný MR obraz tak napodobuje nejspíše nádorové onemocnění, méně často pak onemocnění infekční či jiné formy demyelinizačního onemocnění než RS [4–7].

Z jiných typů demyelinizační léze je v rámci diferenciální diagnostiky tumoriformních lézí na MR potřeba zvážit zejména ADEM (akutní diseminovanou encefalomyelitidu). Jedná se o vzácné imunitně zprostředkované zánětlivé onemocnění CNS postihující stejně jako RS převážně bílou hmotu mozkomíšní. Rozvoj ADEM předchází typicky v rozmezí dnů až čtyř týdnů infekce nebo vakcinace. Průběh je zpravidla monofázický. [11].

Nález na magnetické rezonanci u ADEM může napodobovat tumoriformní variantu RS, většinou se ale jedná o multifokální postižení netumoriformního charakteru, v rámci kterého jsou všechna ložiska stejného stáří a dochází k sycení kontrastní látkou. Při současném postižení míchy jsou přítomna demyelinizační ložiska přesahující dva segmenty. Na kontrolních MR nedochází k rozvoji nových ložisek, nález zůstává stacionární, nedochází k sycení ložisek [4].

Některé radiologické charakteristiky tumoriformních ložisek mohou být diferenciálně-diagnosticky významné a svědčí spíše pro demyelinizační charakter léze než pro tumor či absces. Jedná se například o inkompletní prstenčité sycení léze, které je typické pro demyelinizační ložiska a naopak neobvyklé pro abscesy či léze nádorového charakteru, u nichž se většinou sytí prakticky celé ložisko anebo jeho kompletní prstenec [6,7]. Přínosný je samozřejmě také záchyt dalších ložisek netumoriformního charakteru, ale naopak typických pro demyelinizační onemocnění, která však v úvodu diagnostického procesu, tedy v době prvního záchytu tumoriformní léze, nemusí být přítomna. Jejich následný rozvoj v průběhu sledování vývoje základního procesu však může napomoci v rámci diferenciálně-diagnostické rozvahy a významně podporuje demyelinizační charakter primární léze [3].

Kromě rozvoje nových netumoriformních ložisek je v rámci longitudinálního sledování přínosné i hodnocení vývoje tumoriformní plaky jako takové. Její velikost a sycení většinou zůstává na následných MR zobrazeních stacionární nebo mírně regreduje, edém v okolí plaky má také tendenci k postupné regresii [3].

Popsané charakteristiky jsou dobře dokumentovány oběma prezentovanými kazuistikami.

V obecné rovině tedy vstupní MR vyšetření v základních sekvencích často neposkytuje spolehlivou možnost odlišení diferenciálně-diagnostických možností ložiskového procesu a pro stanovení správné diagnózy je u některých pacientů nezbytné doplnění dalších vyšetření, v prvním kroku nejčastěji mozkové biopsie [3,12]. U pacientů, u kterých má tumoriformní léze v MR obraze výše popsané typické atributy a zejména při nálezu dalších ložisek v lokalizacích typických pro demyelinizaci, by však mělo být na tuto možnost v rámci diferenciální diagnostiky pomýšleno, aby bioptické verifikace byly prováděny jen v nejnútnejších případech.

Přesnost stereotaktické biopsie a následného histologického vyšetření se v otázce stanovení demyelinizačního charakteru tumoriformní léze pohybuje v rozmezí od 82 do 99 % [12]. V histopatologických nálezech bývají u tumoriformních plak RS zachovány axony, dochází ke ztrátám myelinu a bývají přítomny známky proliferace makrofágů

a astrocytů [3,12]. I když tyto nálezy ve většině případů verifikují demyelinizaci jako etiologii ložiskového procesu, nejsou zcela specifické a mohou napodobovat např. reaktivní nenádorovou gliózu či nízké maligní (low-grade) gliom (vzhledem k přítomnosti hypercelulárního nálezu a přítomnosti atypických reaktivních astrocytů spolu se zvýšenou mitotickou aktivitou buněk). V případě, že demyelinizační léze obsahují významnou zánětlivou složku, může histologický nálezní imponovat jako lymfom [3,12]. Histologické vyšetření biopsované tkáně je nicméně diagnosticky přínosné i v případech, kdy nevede k jednoznačné detekci demyelinizace jako etiologie vyšetřovaného ložiska, protože s vysokou pravděpodobností vyloučí řadu diferenciálně-diagnostických možností, a to zejména závažných charakteru vysoce maligního (high-grade) gliomu či mozkového abscesu, čímž poskytne oporu pro strategii typu „wait and see“, tedy následné sledování stavu pacienta, u něhož dojde v dalším průběhu většinou k vývoji základního onemocnění, který již umožní spolehlivé stanovení správné diagnózy, jak tomu bylo u pacienta z naší první kazuistiky.

Určitou alternativou histologického vyšetření, resp. dalším diagnostickým krokem v případě jeho nedostatečné výtěžnosti, je pozitronová emisní tomografie (PET). Jedná se o zobrazovací vyšetření mozku s využitím radionuklidů zaměřené na zjištění metabolické aktivity lézí. Nejčastěji používaným radioizotopem v PET je 18-fluoro-2-deoxyglukóza (18F-FDG). Nejvýznamnější indikací PET s 18F-FDG je diagnostika vysoce maligních lézí mozkové tkáně. Lymfomy i high-grade gliomy mají vysokou metabolickou aktivitu, která se projeví zvýšeným vychytáváním 18F-FDG v oblasti nádorového ložiska. Senzitivita a specifita PET v diagnostice high-grade gliomů činí 88 % [13]. Využití PET s 18F-FDG v diagnostice nízké maligních (a tedy méně metabolicky aktivních) lézí je limitováno skutečností, že i normální mozková tkáň v určité míře vychytává glukózu. Z tohoto důvodu je PET s využitím 18F-FDG málo senzitivní v odlišení low-grade gliomů od normální mozkové tkáně [14,15]. V ložiscích tumoriformní varianty RS není metabolická aktivita natolik vysoká, aby bylo možné je zobrazit pomocí 18F-FDG PET. Vyšetření tedy vyloučí vysoce maligní etiologii sle-

dovaného ložiska, jako tomu bylo u obou pacientů prezentovaných v našich kazuistikách. Obdobné nálezy jako při vyšetření 18F-FDG PET, tedy obraz sníženého prokrvení, jsou popisovány i při vyšetření MR perfúzi [16]. Dalšími MR metodami, které mohou být přínosné v diferenciální diagnostice tumoriformních lézí, jsou pak např. difúzně vážená zobrazení (DWI) nebo magnetická rezonanční spektroskopie (MRS), jež však nebyly u našich pacientů využity, a prezentované kazuistiky tak nemohou dokumentovat jejich význam. Žádná z těchto metod navíc neposkytuje jednoznačnou možnost odlišení tumoriformní plaky zejména od vysoce maligních tumorů. Např. restrikce difúze (typická pro akutní – ale nikoli chronické – demyelinizační plaky) při vyšetření DWI může být u high-grade gliomů také přítomna v důsledku vysoké celularity tumoru, obdobný obraz lze pak najít i v případě mozkového lymfomu. Vodítkem pro tvorbu radiologického závěru tak vždy zůstává celkový charakter MR nálezu spíše než hodnocení izolované sekvence.

Z dalších metod mohou být v diferenciální diagnostice tumoriformní varianty RS přínosné evokované potenciály (EP) a vyšetření mozkomíšního moku (CSF). Klíčovým přínosem evokovaných potenciálů je průkaz případné subklinické demyelinizační léze zrakové, sluchové, somatosenzitivní či motorické dráhy, a to zejména v oblastech topicky irelevantních k došetřovanému ložisku. Také v rámci vyšetření mozkomíšního moku je diferenciálně-diagnosticky přínosný především nálezní abnormit relevantních k demyelinizačnímu onemocnění charakteru RS.

Vyšetření EP a CSF jsou však do diagnostického procesu zařazena většinou až v momentě, kdy je demyelinizace zvažována jako možná, resp. pravděpodobná etiologie vyšetřovaného ložiska, jak tomu bylo i v případě obou pacientů prezentovaných v našich kazuistikách.

Nálezy studií reflektujících obvyklý klinický průběh tumoriformní varianty RS jsou poměrně nejednoznačné. Kepes et al [4] prokázali v souboru 31 pacientů s tumoriformní variantou RS, že tato forma RS má většinou monofázický průběh a nevyvine se v typickou relabující-remitentní formu onemocnění (RRRS) [4].

Oproti tomu z multicentrické retrospektivní studie Luchinettiho et al [3], ve které bylo sledováno 168 pacientů s tumori-

formní variantou RS, vyplývá, že u většiny pacientů dojde nakonec k rozvoji RRRS [3]. Na základě této studie bylo zjištěno, že interval mezi první atakou a dalším relapsem onemocnění je delší než u klasického průběhu RRRS. Průměrná délka bezpříznakového období u tumoriformní varianty RS činí 4,8 roku, u RRRS asi 1,8 roku [3]. V souladu s touto skutečností by nálezy první zmíněné studie [4] mohly odrážet právě existenci tohoto delšího bezpříznakového období, v němž klinický průběh u daného pacienta imponuje monofázickým dojmem. Z některých studií dále vyplývá, že pacienti s tumoriformní variantou RS mají v porovnání s jinými formami RS benignější průběh onemocnění [4], kterému odpovídá i delší interval do rozvoje relapsu [3].

Confavreux et al [17] naopak popsali agresivnější průběh onemocnění u pacientů po první atace RS, u kterých byla na MR mozku popsána přítomnost tumoriformní plaky [17].

Následný rozvoj RRRS stejně jako poměrně benigní průběh onemocnění s delšími intervaly mezi jednotlivými relapsy oproti jiným formám RS potvrzuje i pacientka z naší druhé kazuistiky.

Závěr

Tumoriformní varianta RS představuje vzácnou formu tohoto demyelinizačního onemocnění s klinickou manifestací a radiologickým (MR) obrazem připomínajícím spíše nádor či absces, a tedy odlišnou od běžných forem roztroušené sklerózy. Nejdůležitějším úkolem diagnostického procesu u pacientů s tumoriformní variantou RS je právě co nejčasnější rozpoznání demyelinizační etiologie ložiska, aby mohla být včas zahájena adekvátní terapie. Klinický obraz stejně jako změny na MR neposkytují včasné fázi diagnostického procesu u některých pacientů dostatečnou oporu pro odlišení demyelinizace od dalších diferenciálně-diagnosticky významných jednotek. V takových případech je v této indikaci klíčová stereotaktická biopsie. Pokud je histologický nálezní neprůkazný, je nutné použít další vyšetřovací metody, např. PET mozku s využitím fluorodeoxyglukózy. Diagnóza může být dále zpřesněna vyšetřením CSF a/nebo nálezem evokovaných potenciálů s průkazem subklinických demyelinizačních lézí, topicky irelevantních k vyšetřovanému ložisku. Přínosné je také

sledování vývoje klinického i MR nálezu v čase: zůstává-li klinický nále z MR ložisko stacionární a/nebo se objeví nová klinická symptomatika, topicky irelevantní k původnímu ložisku nebo nová MR ložiska demyelinizačního charakteru, jedná se s největší pravděpodobností o RS.

V následném klinickém průběhu dojde u většiny pacientů postupně k rozvoji RRRS. Zmíněné diagnostické obtíže i následný vývoj onemocnění dobře dokumentují obě prezentované kazuistiky. U prvního pacienta se na základě klinických projevů a MR vyšetření v první řadě uvažovalo o nádorovém onemocnění, stereotaktická biopsie a PET vyšetření nepřinesly jasný výsledek. Diagnóza RS byla potvrzena na základě sledování vývoje na MR mozku a změn klinického stavu pacienta a poté verifikována vyšetřením mozkomíšního moku a evokovaných potenciálů.

U pacientky popsané v druhé kazuistice se podle klinických projevů a MR mozku také zvažovalo nádorové onemocnění jako nejpravděpodobnější etiologie vyšetřovaného ložiska. Stereotaktická biopsie však prokázala demyelinizační etiologii léze. RS byla následně potvrzena vyšetřením mozkomíšního moku a evokovaných potenciálů a verifikována dal-

ším průběhem onemocnění i vývojem MR nálezu.

Literatura

1. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooze JP, Eisen AA et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38(2): 180–185.
2. Barkhof F, Rocca M, Francis G, Van Waesberghe JH, Uitdehaag BM, Hommes OR et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol* 2003; 53(6): 718–724.
3. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 7): 1759–1775.
4. Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: a study of 31 patients. *Ann Neurol* 1993; 33(1): 18–27.
5. Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* 1996; 38(6): 560–565.
6. Schwartz K, Erickson BJ, Lucchinetti CF. Pattern of T2 hypointensity associated with ring enhancing brain lesions can help differentiate pathology. *Neuroradiology* 2006; 48(3): 143–149.
7. Kiriya T, Kataoka H, Taoka T, Tonomura Y, Terasima M, Morikawa M et al. Characteristic neuroimaging in patients with tumefactive demyelinating lesions exceeding 30 mm. *J Neuroimaging* 2011; 21(2): e69–e77.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
9. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137(1): 96–111.
10. Tan HM, Chan LL, Chuah KL, Goh NS, Tang KK. Monophasic, solitary tumefactive demyelinating lesion: neuroimaging features and neuropathological diagnosis. *Br J Radiol* 2004; 77(914): 153–156.
11. Kopal A, Mirklovský M, Ehler E. Akutní diseminovaná encefalomyelitida a její možná záměna s AIDP. *Neurol Prax* 2007; 8(6): 364–366.
12. Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfiatis S, Sakas DE. CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. *Neurol Sci* 2003; 24(3): 97–102.
13. Villringer K, Jäger H, Dichgans M, Ziegler S, Poppinger J, Herz M et al. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19(4): 532–536.
14. Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(2): 250–252.
15. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998; 4(11): 1334–1336.
16. Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, Emmet ML, Kinkel WR. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1998; 8(4): 228–234.
17. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(3): 257–266.

www.csgh.info

Petrášová M, Šrotová I, Kolčava J, Štourač P, Hynková L, Keřkovský M, Pikulová H, Neuman E, Kren L, Vlčková E. Case report: diagnostic challenge: a new multiple sclerosis “relapse” leading to the diagnosis of anaplastic astrocytoma. Front Neurol. 2024;14:1324269. doi:10.3389/fneur.2023.1324269.

Korespondenční autor: Iva Šrotová

Kazuistika upozorňuje na diagnostickou obtíž při hodnocení atypických ložisek na MR u pacientů s roztroušenou sklerózou, kde může dojít k záměně demyelinizační léze za mozkový nádor. Ukazuje, že ani pokročilé zobrazovací metody nemusí spolehlivě odlišit demyelinizaci od vysoce maligního gliomu.

Klíčovým přínosem je zdůraznění limitů zobrazovacích metod a významu histologické verifikace, která v tomto případě vedla k diagnóze anaplastického astrocytomu a zahájení adekvátní léčby.

Práce zároveň akcentuje nutnost diagnostické obezřetnosti u RS a význam mezioborové spolupráce při hodnocení atypických nálezů.

Současně se jedná o první publikovaný případ anaplastického astrocytomu s minimálními radiologickými známkami malignity u pacientky s RS.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Robert Weissert,
University of Regensburg, Germany

REVIEWED BY

Andreia Costa,
Centro Hospitalar Universitário de São João
(CHUSJ), Portugal
Kresimir Dolic,
Medical School Split, Croatia

*CORRESPONDENCE

Iva Šrotová
✉ Šrotova.iva@fnbrno.cz

RECEIVED 19 October 2023

ACCEPTED 11 December 2023

PUBLISHED 26 January 2024

CITATION

Petrášová M, Šrotová I, Kolčava J, Štourač P,
Hynková L, Keřkovský M, Pikulová H, Neuman E,
Kren L and Vlčková E (2024) Case report:
Diagnostic challenge: a new multiple sclerosis
“relapse” leading to the diagnosis of anaplastic
astrocytoma. *Front. Neurol.* 14:1324269.
doi: 10.3389/fneur.2023.1324269

COPYRIGHT

© 2024 Petrášová, Šrotová, Kolčava, Štourač,
Hynková, Keřkovský, Pikulová, Neuman, Kren
and Vlčková. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Case report: Diagnostic challenge: a new multiple sclerosis “relapse” leading to the diagnosis of anaplastic astrocytoma

Martina Petrášová^{1,2}, Iva Šrotová^{1,2*}, Jan Kolčava^{1,2},
Pavel Štourač^{1,2}, Ludmila Hynková^{1,3}, Miloš Keřkovský^{1,4},
Hana Pikulová^{1,5}, Eduard Neuman^{1,5}, Leoš Kren^{1,6} and
Eva Vlčková^{1,2}

¹Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, Brno, Czechia, ²Department of Neurology, University Hospital Brno, Brno, Czechia, ³Department of Radiology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ⁴Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czechia, ⁵Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Brno, Czechia, ⁶Department of Pathology, University Hospital Brno, Brno, Czechia

Cerebral tumors and multiple sclerosis (MS) can show overlapping clinical and magnetic resonance imaging (MRI) features and even occur concurrently. Due to the emergence of new symptoms, not usually MS related, an MRI was conducted in a 29-year-old woman with relapsing-remitting MS and showed a significant size progression of a parieto-occipital lesion, with mild clinical correlates, such as blurred vision, difficulty in speaking, and headache. Contrast-enhanced MRI and fluorothymidine positron-emission tomography (PET) did not point toward neoplasm, a lesion biopsy, however, showed astrocytoma, which was confirmed as grade III astrocytoma after the radical resection of the tumor. In the case of an atypical lesion, a tumor should be considered in patients with MS. A small fraction of high-grade gliomas show no enhancement on MRI and no hypermetabolism on PET. Biopsy proved to be the essential step in a successful diagnostic workup. To the best of our knowledge, this is the first case of anaplastic astrocytoma with these radiological features reported in a patient with MS.

KEYWORDS

astrocytoma, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, positron-emission tomography, case report

1 Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (1). MS lesions can vary in size from millimeters to one or two centimeters in diameter (2). Lesions are only larger than 2 cm in a rare tumefactive variant of MS. This variant may radiographically closely resemble a brain tumor and present itself clinically with symptoms generally associated more frequently with tumors (3).

Primary brain tumors are a rare type of cancer in adults. Two thirds of these come from astrocytic cell lineage. Tumors can present in patients as headaches, focal deficits—cognitive, motor, sensory or linguistic, seizures or visual problems (4), all depending on the location of the lesion. The incidence of primary brain tumors in the MS patient population

is estimated at 0.27% (5). The risk of metastatic tumorous lesions in the brain can differ in some cases in the MS population compared to the general population. However, the reports stating higher or lower incidences of specific tumor types are not completely consistent. Lung, breast and kidney cancer and melanoma are most commonly associated with brain metastases (6). Of these types, urinary system cancer was repeatedly found to be increased in the MS population, however, surveillance bias cannot be excluded (5). The incidence of brain metastases in the general population ranges from 7 to 14/100,000 people per year (7).

MRI constitutes a standard in neuroimaging of brain tumors (8). In cases where MRI is not decisive and suspicion of neoplasm is high, we may consider applying other modalities, such as PET.

Case reports of gliomas coexisting with multiple sclerosis (MS) have been described in the literature since 1973 (9). Due to the complex clinical and radiological traits inherent to both entities, this concurrent phenomenon remains challenging to diagnose.

We present a case report of a female MS patient with anaplastic astrocytoma, that had an appearance of tumefactive lesion on MRI. Adequate clinical correlation was missing. Fluorothymidine-PET showed no accumulation of the radiopharmaceutical. The case report below is written with respect to the CARE checklist.

2 Case report

The patient experienced the initial symptoms of MS (optic neuritis on the left eye followed by paresthesias of the right hand) at the age of 17. She fulfilled the diagnostic criteria of MS (10) (juxtacortical and periventricular demyelination lesions hyperintense in T2-weighted and Fluid Inversion Recovery sequences (a small lesion was also visible in the location of the future tumor), spinal cord lesions hyperintense in T2/Turbo Inversion Recovery Magnitude sequence, and 12 oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid; the results of cerebrospinal fluid analysis were otherwise unremarkable: the protein level was 0.37 g/L and there were no cells found in the analysis performed at the time of initial diagnosis). Therefore, the patient was treated with high-dose steroids (3 g of intravenous methylprednisolone). Her clinical symptoms and signs completely resolved in 2 weeks, and subsequently, the long-term treatment with glatiramer acetate (40 mg/three times a week) as disease-modifying therapy (DMT) was started. At the age of 26, the DMT escalation to the dimethyl fumarate (240 mg/twice a day) was performed because of clinical progression.

The details of particular symptoms/signs, brain magnetic resonance imaging (MRI) changes, DMT as well as the treatment of particular attacks and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) at the most important time points of the patient's clinical course are described in Table 1.

At the age of 29, clinical symptoms of blurred vision mainly in the right half of the visual field, mild anomic aphasia, extreme fatigue, and dull headache bilaterally in the occipital region occurred. The patient reported that the pain was a little more intense early in the morning after waking up. These symptoms developed slowly over 2 months. MRI of the brain revealed size progression of the left parieto-occipital cortico-subcortical lesion ($42 \times 42 \times 34$ mm vs. $32 \times 30 \times 25$ mm in the previous MRI),

which had an expansive character and showed no gadolinium enhancement (Figure 1). Moreover, the lesion was described by the radiologist as heterogenous, hyperintense in T2-weighted and Fluid Attenuated Inversion Recovery sequences, hypointense in T1-weighted sequence and there was no restriction of diffusion observed. With regard to the size and character of the lesion, the anomic aphasia could be explained by edema spreading to the angular gyrus. The patient reported blurred vision bilaterally (predominantly in the right visual field) and this symptom, according to the ophthalmologist, was most probably associated with Uhthoff's phenomenon.

In the context of MRI progression and newly developed clinical symptoms, the patient was treated with 5 g of methylprednisolone. The follow-up MRI showed no progression of the lesion; however, the symptoms showed no significant improvement after steroid treatment with the exception of a transitory reduction of the headache intensity. The non-MS etiology of the lesion was thus considered. ^{18}F -fluorothymidine PET-MRI did not demonstrate an increased accumulation of radiopharmaceutical within the lesion and there was no post-contrast enhancement of the lesion (Figure 2). A tumefactive lesion was still considered probable on the basis of this examination. This finding, however, cannot definitely exclude the tumor diagnosis for several reasons mentioned in the discussion below.

Because of the clinical progression, DMT escalation was considered. The biopsy of the lesion was performed to definitely exclude the tumor as the etiology of the patient's clinical status before the DMT escalation. The histological examination of the biopsy sample revealed anaplastic astrocytoma.

The craniectomy and radical extirpation of the tumor was performed. The histological examination confirmed the diagnosis of anaplastic astrocytoma grade III with mutation in isocitrate dehydrogenase.

The prognosis of this type of tumor is rather poor, with a mean 5-year survival of 28.6% (11), which increases to 41.8% if the patient receives adjuvant chemo- and radiotherapy (12). For overall survival, positive prognostic factors have been described: age (<41), isocitrate dehydrogenase mutation, radical resection and Karnofsky performance status of at least 90% (13), however, another source states a positive effect of Karnofsky performance status of at least 70% (14). In the latter case (Karnofsky performance status of 70%), our patient would have all of the positive factors mentioned above.

A neuropsychological examination was performed pre- and postoperatively and this included a battery of tests (Wechsler Adult Intelligence Test—Symbol Encoding Test and Digit Span Forward and Backward Test, Trail Making Test A/B, Stroop Task, Verbal Fluency Test, Rey-Osterrieth complex figure and Montreal Cognitive Assessment). The patient showed improvement in several tests (tests of attention and psychomotor processing speed, working memory, visual-constructive abilities and Montreal Cognitive Assessment) after surgery. Tests for executive function remained unchanged.

The patient started fractionated radiotherapy with a total dose of 59.4 Gy (33×1.8 Gy), followed by chemotherapy (temozolomide, 12 cycles in total/28-day cycle: 150 mg/m² of body surface (i.e., 220 mg) once a day for five consecutive days). This therapy follows the guidelines for this type of tumor (15). She also discontinued the dimethyl fumarate medication because

TABLE 1 Clinical course, treatment and brain MRI changes at the most important time points of the patient's disease.

	Patient's age	Newly developed clinical symptoms/signs	Treatment of acute relapse (intravenous methylprednisolone)	Brain MRI	EDSS at the maximum of clinical symptoms	Resolution of symptoms	DMT
2009	17	Optic neuritis on the left eye and positive sensory symptoms of upper limb	1 g daily for 3 days	Demyelinating lesions in supra- and infratentorial region, hyperintense in T2-weighted and Fluid Attenuated Inversion Recovery sequences	1.5	Complete	GA
2015	23	Mild paraparesis, negative sensory symptoms of the right upper limb and right lower limb	1 g daily for 3 days	Radiological activity—postcontrast (gadolinium) enhancement in three supratentorial lesions, and progression in lesion number	2.0	Complete	GA*
2016	24	Vertigo and mild urinary retention	1 g daily for 3 days	No significant changes	3.0	Incomplete	GA*
2018	26	Mild spastic paraparesis, more expressed on the right lower limb	1 g daily for 3 days	No significant changes	3.5	Complete	GA*
2019	27	Progression of vertigo, very mild dysarthria	1 g daily for 3 days	No significant changes	2.0	Incomplete	DMF**
2021	29	Dull occipital headache, blurred vision in the right half of the visual field, mild anomic aphasia, fatigue	1 g daily for 5 days	Size progression of the left parieto-occipital corticosubcortical lesion, which had an expansive character and was hyperintense in T2-weighted sequence and hypointense in T1-weighted sequence and showed no contrast enhancement	3.5	Incomplete	DMF

GA, glatiramer acetate; DMF, dimethyl fumarate; EDSS, expanded disability status scale.

*Despite mild clinical and radiological progression, the patient did not fulfill the local criteria for DMT escalation (at the appropriate time point, the escalation to 2nd line treatments was approved only in patients with two relapses in 1 year with parallel progression on the MRI).

**Due to the change of reimbursement criteria of the local health insurance companies, the patient's medication was escalated to DMF.

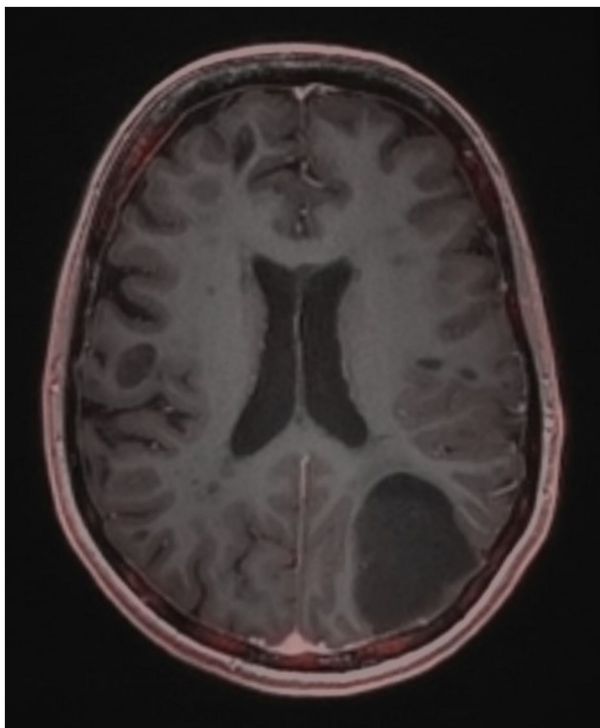


FIGURE 1
Brain MRI using contrast agents.

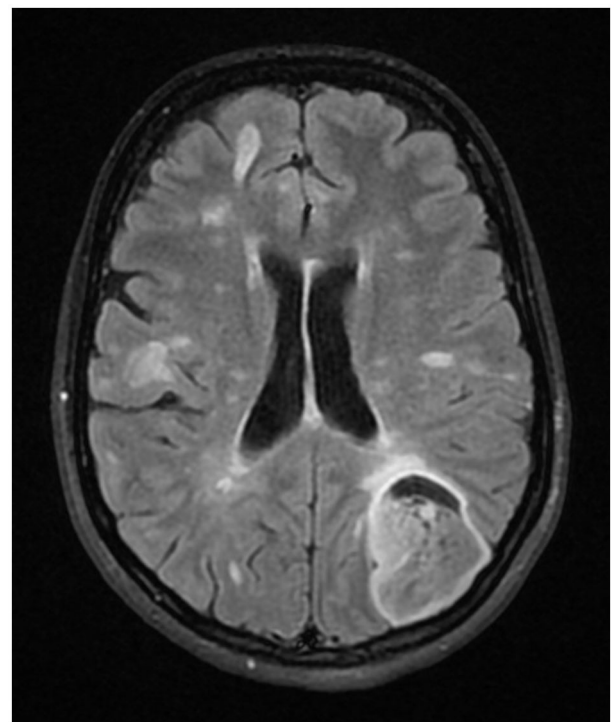


FIGURE 2
18F-fluorothymidine PET-MRI of the brain.

of the cumulative risk of leukopenia, to which the patient was prone (last leukocyte count before chemotherapy was below the lower limit of normal range: $3.080 \times 10^9/l$), and started with the administration of glatiramer acetate (40 mg/three times a week), which is allowed for patients with MS and active oncological disease with anti-cancer treatment.

Currently (at the age of 30), the patient has been clinically and radiologically stable for 18 months and presents with several persisting symptoms, including combined speech deficit with mild dysarthria and very mild anomic aphasia, and blurred vision emerging after physical activity (which was attributed to Uhthoff's phenomenon). The Karnofsky performance status is 70 due to inability to work (16), current EDSS score is 3 (functional systems: ambulation 0, pyramidal 2, cerebellar 0, brainstem 2, sensory 1, visual 1, cerebral 2, bowel and bladder 0).

The episodes of care are summarized in Table 2.

3 Discussion

To the authors' knowledge, this is the first published report of anaplastic astrocytoma non-accumulating on fluorothymidine PET imaging and non-enhancing on MRI in an MS patient.

In the case of atypical MS plaques, the issue of possible concurrence of MS and brain tumor may arise. Several clinical and radiological aspects should be considered in this situation and the biopsy of the lesion may in some cases be needed for final resolution. Clinically, any uncommon neurological symptoms and signs in MS patients should suggest more extensive investigations to exclude overlapping pathologies (17). The same applies for

slowly developing symptoms with no spontaneous remission and no improvement following acute relapse medication. All these atypical features suggested non-MS etiology of the lesion in our patient.

Neuroimaging mostly helps to resolve the situation. Tumefactive demyelinating lesions are generally defined as acute, large (>2 cm) lesions. On imaging, they usually present with relatively little mass effect or surrounding edema, contrast enhancement in an open-ring pattern, high ADC values, and low relative cerebral blood volume (18–20). While the great majority of tumefactive demyelinating lesions and brain tumors enhance with gadolinium contrast, some of the lesions of both types may show no gadolinium enhancement, which was the case with our patient.

The use of conventional fluorodeoxyglucose PET in the detection of brain tumors is limited as it constitutes a high background signal (21). If the primary brain tumor, especially grade IV glioma, is considered, fluorothymidine PET imaging provides higher detection sensitivity. However, the detection rate decreases with the lower grade gliomas (22). Moreover, a correlation between fluorothymidine uptake and contrast enhancement on MRI in high-grade gliomas has been reported (23) since the fluorothymidine concentration in the tissue depends strongly on the disruption of the blood-brain barrier (24).

The stereotactic biopsy of the lesion and its histologic examination represents the final diagnostic approach in equivocal cases (25). It is safe and reliable, especially if specimens from multiple sites within the lesion are targeted. According to published data, the diagnostic accuracy of the stereotactic biopsy reaches 82%–99% (26).

TABLE 2 Timeline of the episodes of care.

Month/year	New clinical symptoms/examination/intervention	Test or treatment results	Notes
03/2021	Blurred vision, headache, anomic aphasia, fatigue	Clinical progression (aphasia, blurred vision, new type of headache) leading to MRI examination and treatment of the presumed relapse (see next two lines)	
03/2021	MRI	Size progression of the left parieto-occipital corticosubcortical lesion	Tumefactive appearance
03/2021	Treatment of presumed acute relapse of MS: methylprednisolone IV, 1 g daily for 5 days	Only a minimal effect on headache and no impact on other clinical symptoms	
04/2021	Follow-up MRI	No significant change in the lesion	
06/2021	PET/MRI	No accumulation of the radiopharmaceutical within the lesion	Tumefactive appearance of the lesion
07/2021	Planned DMT escalation (blood tests, chest X-ray, exclusion of focus of infection)	No contraindication found	Given the remaining uncertainties regarding the tumefactive lesion, lesion biopsy was planned prior to DMT escalation
09/2021	Stereotactic biopsy	Anaplastic astrocytoma	A tumor resection was planned
10/2021	Radical resection of the tumor	Anaplastic astrocytoma grade III confirmed	Based on the results of histological examination of the tissue taken during resection, chemo- and radiotherapy was planned
11/2021	Fractionated radiotherapy	59.4 Gy (33 × 1.8 Gy)	
03/2022	Adjuvant chemotherapy: temozolomide: 12 cycles in total/28-day cycle: 150 mg/m ² of body surface daily for five consecutive days	Clinically stable with very mild headache, blurred vision following physical activity; MRI with no residual tumor detected	

MRI, magnetic resonance imaging; MS, multiple sclerosis; IV, intravenously; PET/MRI, positron emission tomography/magnetic resonance imaging; DMT, disease-modifying treatment.

However, as in every case report, the ability to generalize particular findings mentioned in our case report to the broader patient population is limited.

clinical-radiological correlation. The possibility of dual pathology must always be kept in mind.

4 Patient perspective

The interdisciplinary team consisting of neurology, neurosurgery, oncology and psychiatry specialists provides the patient with consistent support. Subjectively, the patient experiences only subtle neurological disability. Ongoing fatigue does, however, preclude her from keeping up with her occupation. Her mood is stabilized and motivation to continue with the therapy is high.

“Radiotherapy and chemotherapy were manageable. The only thing that bothers me is the daily headache, although it is mostly mild. And fatigue, which makes me unable to do everything as before. But I’m glad I’m self-sufficient.”

5 Conclusion

Tumefactive lesions with atypical clinical symptoms not responding to the acute corticosteroid medication should raise a “red flag” of non-MS etiology. ¹⁸Fluorothymidine PET is frequently used to confirm or exclude the tumor, but its sensitivity in lower-grade gliomas might be limited. The stereotactic biopsy of the lesion represents the most important method in cases without

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

Author contributions

MP: Conceptualization, Writing—original draft. IŠ: Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing—review & editing. JK: Supervision, Writing—review & editing. PŠ: Supervision, Writing—review & editing. LH: Supervision, Writing—review & editing. MK: Supervision, Writing—review & editing. HP: Supervision, Writing—review & editing. EN: Supervision, Writing—review & editing. LK: Supervision, Writing—review & editing. EV: Supervision, Writing—review & editing.

Funding

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This work was supported by the specific research project no. MUNI/A/1186/2022 provided by Masaryk University Brno, and by the Ministry of Health of the Czech Republic project for conceptual development in research organizations ref. no. 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic).

Acknowledgments

The authors thank Kateřina Procházková for providing them with the results of the neuropsychological examination.

References

- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* (2006) 13:700–22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
- Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* (2019) 142:1858–75. doi: 10.1093/brain/awz144
- Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive demyelinating lesions in multiple sclerosis and associated disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* (2016) 16:26. doi: 10.1007/s11910-016-0626-9
- Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician.* (2008) 77:1423–30.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2015) 21:294–304. doi: 10.1177/1352458514564489
- Singh R, Stoltzfus KC, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Horn SR, et al. Epidemiology of synchronous brain metastases. *Neurooncol Adv.* (2020) 2:vdaa041. doi: 10.1093/oaajnl/vdaa041
- Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* (2011) 22:1–6. doi: 10.1016/j.nec.2010.08.007
- Carrete LR, Young JS, Cha S. Advanced imaging techniques for newly diagnosed and recurrent gliomas. *Front Neurosci.* (2022) 16:787755. doi: 10.3389/fnins.2022.787755
- Reagan TJ, Freiman IS. Multiple cerebral gliomas in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (1973) 36:523–8. doi: 10.1136/jnnp.36.4.523
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol.* (2005) 58:840–6. doi: 10.1002/ana.20703
- Salari N, Fatahian R, Kazemini M, Hosseini-Far A, Shohaimi S, Mohammadi M. Patients' survival with astrocytoma after treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies. *Indian J Surg Oncol.* (2022) 13:329–42. doi: 10.1007/s13193-022-01533-7
- Shin JY, Diaz AZ. Anaplastic astrocytoma: prognostic factors and survival in 4807 patients with emphasis on receipt and impact of adjuvant therapy. *J Neurooncol.* (2016) 129:557–65. doi: 10.1007/s11060-016-2210-1
- Wahner HCW, Träger M, Bender K, Schweizer L, Onken J, Senger C, et al. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. *Radiat Oncol.* (2020) 15:282. doi: 10.1186/s13014-020-01728-8
- Valiyaveetil D, Malik M, Joseph D, Ahmed SF, Kothwal SA. Prognostic factors and outcomes in anaplastic gliomas: an institutional experience. *South Asian J Cancer.* (2018) 7:1–4.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* (2017) 18:315–29. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8
- Timmermann C. 'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illn.* (2013) 9:179–90. doi: 10.1177/1742395312466903
- Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Noro Psikiyatr Ars.* (2018) 55:1–9.
- Chew SH, Achmad Sankala HB, Chew E, Md Arif MHB, Mohd Zain NR, Hashim H, et al. Tumefactive demyelinating lesions versus CNS neoplasms, a comparative study. *Mult Scler Relat Disord.* (2023) 79:104992. doi: 10.1016/j.msard.2023.104992
- Lin X, Yu WY, Liauw L, Chander RJ, Soon WE, Lee HY, et al. Clinicoradiologic features distinguish tumefactive multiple sclerosis from CNS neoplasms. *Neurol Clin Pract.* (2017) 7:53–64. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000319
- Nakayama M, Naganawa S, Ouyang M, Jones KA, Kim J, Capizzano AA, et al. A review of clinical and imaging findings in tumefactive demyelination. *AJR Am J Roentgenol.* (2021) 217:186–97. doi: 10.2214/AJR.20.23226
- Nikaki A, Angelidis G, Efthimiadou R, Tsougos I, Valotassiou V, Fountas K, et al. 18F-fluorothymidine PET imaging in gliomas: an update. *Ann Nucl Med.* (2017) 31:495–505. doi: 10.1007/s12149-017-1183-2
- Yamamoto Y, Ono Y, Aga F, Kawai N, Kudomi N, Nishiyama Y. Correlation of 18 F-FLT uptake with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med.* (2012) 53:1911–5. doi: 10.2967/jnumed.112.104729
- Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, Seiz M, Recheis W, Jacobs AH, et al. An intra-individual comparison of MRI, [18F]-FET and [18F]-FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLoS ONE.* (2014) 9:e95830. doi: 10.1371/journal.pone.0095830
- Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, Mankoff DA, Wells JM, Grierson JR, et al. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine in patients with gliomas. *J Nucl Med.* (2006) 47:1612–21.
- Malhotra HS, Jain KK, Agarwal A, Singh MK, Yadav SK, Husain M, et al. Characterization of tumefactive demyelinating lesions using MR imaging and *in-vivo* proton MR spectroscopy. *Mult Scler.* (2009) 15:193–203. doi: 10.1177/1352458508097922
- Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfiatis S, Sakas DE. CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. *Neurol Sci.* (2003) 24:97–102. doi: 10.1007/s10072-003-0093-3

Šrotová I, Crha I, Vlčková E, Svobodová M, Nekvapilová E, Štourač P, Bednařík J.
Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba. Cesk Slov Neurol N 2015;
78/111(6): 655-660.

Tato souhrnná práce se zaměřuje na problematiku plodnosti u pacientů s roztroušenou sklerózou, která je důležitá zejména v kontextu typického výskytu onemocnění v reprodukčním věku. Jde přitom o často přehlížené téma, které má však zcela zásadní dopad na kvalitu života patientek a tímto způsobem může mít i potenciál ovlivnit průběh autoimunitního onemocnění.

Práce shrnuje multifaktoriální podmíněnost snížené fertility u nemocných s roztroušenou sklerózou a zdůrazňuje, že se nejedná o izolovaný biologický problém, ale o komplexní interakci neurologických, hormonálních, léčebných a psychosociálních faktorů.

Článek zohledňuje i problematiku sexuálních dysfunkcí, které jsou u pacientů s RS poměrně časté a bývají v klinické praxi přehlížené, a upozorňuje na možný vliv hormonální dysbalance, komorbidit a specifické choroby modifikující terapie.

Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba

Multiple Sclerosis, Infertility and its Treatment

Abstrakt

Roztroušená skleróza je časté neurologické autoimunitní onemocnění, které postihuje nejvíce pacienty ve věku od 20 do 40 let. V tomto období se dostává do popředí otázka plánování těhotenství. U pacientů s roztroušenou sklerózou je popisován určitý trend ke snížené plodnosti. Její příčinou jsou jednak sexuální dysfunkce, které patří mezi relativně časté symptomy tohoto onemocnění, jednak předpokládaný vliv dalších faktorů, např. hormonální dysbalance, přidružených onemocnění a specifické terapie roztroušené sklerózy. Důležitou roli hrají také psychosociální vlivy ovlivňující plodnost i následnou terapii. Cílem tohoto sdělení je popis faktorů, které se mohou podílet na ovlivnění ženské i mužské plodnosti u pacientů s roztroušenou sklerózou, a možnosti terapie neplodnosti metodami asistované reprodukce a jejich vliv na následný průběh roztroušené sklerózy.

Abstract

Multiple sclerosis is a common autoimmune disease affecting young people, with onset usually at the age of 20–40 years. During these decades patients are usually planning pregnancy. In patients with multiple sclerosis fertility seems to be slightly impaired. Several factors might contribute to this condition. It is mainly sexual dysfunctions, which belong to comparatively common symptoms of the disease, hormonal alteration, concomitant (autoimmune) disease and specific therapy of multiple sclerosis. Psychosocial factors have an influence on fertility and its therapy. The aim of this review is description of factors potentially interfering with fertility in multiple, the current applications of assisted reproductive techniques and its influence on course of multiple sclerosis.

Seznam použitých zkratk

AMH – antimülleriánský hormon
ART – asistovaná reprodukce (Assisted Reproduction Techniques)
AT – autoimunitní tyreoiditida
FSH – folikuly stimulační hormon
GnRH agonisté – agonisté gonadotropních hormonů
GnRH antagonisté – antagonisté gonadotropních hormonů
hCG – lidský choriový gonadotropin
IVF – *in vitro* fertilizace
LH – luteinizační hormon
RS – roztroušená skleróza
SD – sexuální dysfunkce

Práce byla podpořena interními zdroji CEITEC MUNI a projektem specifického výzkumu Č. MUNI/A/0935/2013 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.

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

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

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

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

I. Šrotová^{1,2}, I. Crha³, E. Vlčková^{1,2},
M. Svobodová^{1,2}, E. Nekvapilová²,
P. Štourač^{1,2}, J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

³ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno



MUDr. Iva Šrotová
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: iva.srotova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 28. 8. 2015

Přijato do tisku: 9. 11. 2015

Klíčová slova

roztroušená skleróza – neplodnost – fertilizace *in vitro* – endometrióza – sexuální dysfunkce – pohlavní hormony

Key words

multiple sclerosis – infertility – *in vitro* fertilisation – endometriosis – sexual dysfunctions – sexual hormones

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je časté neurologické autoimunitní onemocnění (prevalence kolísá mezi 50–150/100 000) [1],

které postihuje nejčastěji pacienty ve věku od 20 do 40 let a má zřetelně vyšší výskyt u žen (poměr zastoupení obou pohlaví je 3 : 1) [2]. Podíl postižení žen navíc narůstá

(2,3–3,5 : 1), což ukazuje skutečný nárůst prevalence mezi ženami, ale ne mezi muži [3].

Revidovaná diagnostická kritéria RS [4] v současnosti umožňují stanovení diagnózy

tohoto onemocnění ihned při rozvoji prvních klinických obtíží. Tato skutečnost je podkladem změny spektra recentně diagnostikovaných pacientů s RS – obecně se dá říci, že pacienti jsou nyní v době stanovení diagnózy mladší a mají nižší stupeň disability ve srovnání s obdobím, kdy byla diagnostika založena až na recidivujícím výskytu klinických neurologických obtíží. S časnou diagnostikou souvisí také včasné zahájení efektivní imunomodulační terapie, v rámci kterého je díky moderním a stále se rozvíjejícím terapeutickým přístupům možné ve většině případů chorobu dlouhodobě stabilizovat a zabránit či alespoň zmírnit její progresi [5]. V souvislosti s časnější diagnostikou a efektivnější terapií se tak otázka reprodukce u pacientů s RS stává vysoce aktuální.

Ještě ve druhé polovině 20. století bylo ženám s RS těhotenství zakazováno z důvodu častých atak po porodu a obav z následné invalidizace matky. Díky současným terapeutickým možnostem je ale možné chorobu stabilizovat i v období většího rizika relapsu onemocnění, tj. bezprostředně po porodu a během následujících šesti měsíců [6]. Recentní studie dokonce prokazují, že v případě relabující remitující RS může mít gravidita na celkový dlouhodobý průběh RS pozitivní vliv, který se projeví především oddálením přechodu z relaps remitující fáze do fáze sekundárně progresivní [7,8]. V současnosti tak z neurologického hlediska není u většiny pacientek s RS postoj k případné graviditě negativní, a to zejména v období stabilizace onemocnění [6]. Tato skutečnost opět podporuje aktuálnost otázky poruch reprodukce u pacientů s RS.

Poruchy plodnosti jsou v obecné populaci celosvětově stále čtenější a aktuálnější problém. V současné době se vyskytují u 15–20 % párů snažících se o těhotenství [9,10]. Stanovení hranice mezi fyziologickou plodností a její poruchou není vždy jednoznačné. Za optimálních podmínek by měla žena otěhotnět za 6–9 měsíců nechráněných pohlavních styků. K nejčastějším příčinám snížené plodnosti patří poruchy ovulace a genetické vybavy oocytů (věkový faktor, snížená ovariální rezerva, syndrom polycystických ovarií, dysgeneze oocytů), andrologický faktor (nízké hodnoty spermiogramu, erektilní dysfunkce), poškození vejcovodu a endometrióza. Méně často jsou diagnostikovány genetické příčiny, vrozené vady, endokrinní poruchy, trombofilní stavy a poruchy imunity. U většiny párů

s reprodukčními potížemi se uplatňuje současně několik různých faktorů [10,11].

V současné době jsou nejúčinnější léčbou poruch plodnosti metody asistované reprodukce (Assisted Reproduction Techniques; ART). V České republice se v současnosti po ART rodí přibližně 3 % dětí [9,10].

Ačkoliv dosud neproběhla žádná systematická studie, která by cíleně mapovala výskyt poruch plodnosti u pacientů s RS, z dosavadních údajů vyplývá, že existuje trend ke snížené plodnosti u pacientů s RS, i když se většinou nejedná o významné narušení reprodukčních schopností [12]. Dle recentních demografických studií jsou pacienti s RS častěji bezdětní a častěji podstupují metody ART [13]. Tato skutečnost je však pouze zčásti přímým důsledkem onemocnění RS a na jejím rozvoji se může podílet také vliv dalších faktorů, jako hormonální dysbalance (např. zvýšená hladina prolaktinu, luteinizačního hormonu; LH; folikuly stimulačního hormonu; FSH; v kombinaci se sníženou hladinou estrogenů u pacientek s RS) [14,15]. Pacienti s RS mají často přidružené autoimunitní onemocnění, které se může podílet na snížené plodnosti, např. autoimunitní tyreoiditu [16]. Nejčastější přímý důsledek onemocnění RS ovlivňující plodnost je výskyt sexuální dysfunkce (např. snížení libida a genitální porucha citlivosti) [17]. K narušení reprodukčních schopností může přispívat i specifická terapie využívaná k léčbě RS. Důležitou roli hrají i psychosociální faktory, které se mohou podílet na rozvoji poruch plodnosti [18].

Cílem tohoto sdělení je popsat nejčastější faktory, které se mohou podílet na ovlivnění ženské i mužské plodnosti u pacientů s RS, a nastínit možnosti terapie neplodnosti metodami ART a jejich vliv na následný průběh RS.

Faktory ovlivňující plodnost u pacientů a pacientek s RS **Sexuální dysfunkce a RS**

Sexuální dysfunkce (SD) jsou u pacientů s RS poměrně časté a negativně ovlivňují kvalitu jejich života. Patří však mezi relativně poddiagnostikované symptomy RS. SD v důsledku RS jsou častější u mužů, jejich incidence je dle recentních studií variabilní a pohybuje se v rozmezí od 30 do 70 %, v závislosti na klinické charakteristice vyšetřované skupiny [19].

Na rozvoji SD se kromě základního postižení centrálního nervového systému podílí i další organické syndromy. Proto lze SD

u pacientů s RS rozdělit na primární, sekundární a terciární. Primární SD je důsledkem přímého postižení centrálního nervového systému. Dle recentních studií zaměřených na korelaci SD s nálezy na magnetické rezonanci mozku a míchy SD úzce souvisí především s přítomností demyelinizačních lézí v mozковém kmeni, dominantně v pontu, a s pontinní atrofií. Dále je popisována korelace s postižením pyramidových drah, celkovým objemem lézí a s přítomností demyelinizačních lézí v míše [20]. Klinicky se primární SD projevuje nejčastěji snížením až absencí libida, genitální hypestezií nebo allodynii. Mezi další primární SD patří potíže charakteru snížené vaginální lubrikace u žen a poruchy erekce a ejakulace u mužů s RS. Podkladem sekundárních sexuálních dysfunkcí jsou sfinkterové potíže a další organické symptomy doprovázející RS, jako jsou únava, spasticita, svalová slabost a neuropatická bolest. Současně jsou mezi sekundární příčiny SD zahrnuty i nežádoucí účinky terapie užívané při léčbě RS. Mezi terciární obtíže patří psychosociální problémy, které jsou důsledkem základního onemocnění [20].

Nejčastější SD, jež je popisována u pacientek s RS, je snížení libida (36–86 %), dále potíže při dosažení orgasmu (28–58 %), poruchy genitální citlivosti (43–62 %) a dyspareunie, tedy nepříjemné až bolestivé pocity ženy během soulože (8–40 %) [19,21].

Pokles libida patří mezi nejčastější SD také u mužů s RS (37–86 %), u kterých se často vyskytuje také erektilní dysfunkce (34–80 %), genitální hypestezie (21–72 %) a problémy s ejakulací (34–61 %). Předpokládá se, že erektilní dysfunkce a problémy s ejakulací souvisí mj. se sníženou hladinou testosteronu, která byla u pacientů s RS prokázána (viz níže) [19].

Dle recentních studií byla popisována pozitivní korelace mezi SD a celkovým skóre disability (EDSs) [12]. Signifikančními prediktory SD jsou také únava, poruchy paměti a koncentrace a sfinkterové obtíže [12].

Vliv RS na endokrinní systém

Hormonální dysbalance patří mezi základní příčiny neplodnosti i v obecné populaci. U demyelinizačních onemocnění charakteru RS je popisováno centrální ovlivnění funkce hypothalamo-hypofyzární osy, které se může u žen klinicky projevit poruchou menstruačního cyklu a následnou neplodností. Patientky s RS vykazují signifikantně zvýšenou hladinu folikuly stimulačního hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH)

a významně sníženou hladinu estrogenů v první fázi menstruačního cyklu [12].

Předpokládá se, že zvýšená hladina FSH v první fázi menstruačního cyklu také úzce souvisí se sníženou ovariální rezervou [22]. Termín ovariální rezerva charakterizuje počet a kvalitu ovariálních folikulů v předem determinovaném chronologickém věku ženy. Velikost ovariální rezervy je nepřímým ukazatelem jejího reprodukčního věku a určuje její šance na spontánní či asistovanou koncepci bez nutnosti využití darovaných oocytů [23]. Cil et al popsali u pacientek s RS sníženou ovariální rezervu v porovnání se zdravou populací při diagnostice prostřednictvím transvaginálního ultrazvuku [24]. Výsledky předchozí studie podporují i Thöne et al, kteří prokázali sníženou ovariální rezervu u pacientek s RS oproti zdravým kontrolám pomocí biochemického vyšetření tzv. antimüllerianého hormonu (AMH) v séru [25]. AMH je glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů TGF- β , který je produkován granulózovými buňkami vaječníků, a jeho sérové hladiny odrážejí ovariální rezervu [26].

Hladina estrogenu je u pacientek s RS nižší ve srovnání se zdravou populací, a to v celém průběhu menstruačního cyklu [14]. Příčina snížené hladiny estrogenů dosud není jednoznačně objasněna. Předpokládá se vliv periferní rezistence na gonadotropiny v kombinaci s abnormální centrální regulací produkce gonadotropních hormonů. Důsledkem těchto změn je snížení sekrece estrogenů u pacientek s RS [14]. Tato okolnost má současně význam v patogenезi základního onemocnění, protože estrogény mají imunomodulační vliv vedoucí k posunu v subpopulacích lymfocytů. Jejich působením klesá počet prozánětlivě působících Th1 lymfocytů a zároveň stoupá počet protizánětlivě působících Th2 lymfocytů. Tím nastává i útlum produkce proinflammatorních cytokinů (IFN- γ , IL-2, IL-12, TNF- α) a naopak dochází k vzestupu hladin cytokinů s protizánětlivým působením (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) [27,28]. Důsledkem uvedených účinků estrogenních hormonů je i obecně známá skutečnost, že v průběhu gravidity se stoupající hladinou estrogenů (estron, 17- β -estradiol, estriol) klesá aktivita onemocnění. Příznivý vliv estrogenů prokázala i studie, ve které se nemocným ženám s relaps remitující RS podával po dobu šesti měsíců estriol v dávkách, jež odpovídaly hladině hormonů v graviditě. V tomto období byla prokázána až 80% redukce radiologické

aktivity onemocnění dle magnetické rezonance mozku oproti stavu před podáním estrogenů [6,27].

RS má vliv také na hladiny dalších hormonů, zejména prolaktinu a androgenů. U pacientek s RS se proto může vyskytnout hyperprolaktinémie či hyperandrogenismus [22]. Všechny uvedené změny se podílejí na zvýšené incidenci oligo- až amenorey u pacientek s RS ve srovnání se zdravými ženami [29].

Možnou manifestací postižení hypothalamo-hypofyzární osy u mužských pacientů s RS je snížení hladiny testosteronu v séru. Snížená hladina testosteronu může negativně ovlivnit spermatogenezi. Safari-nejad popsal u pacientů s RS rozdíl v hodnotách spermioqramu ve srovnání se zdravou populací [30]. U pacientů s RS je při tomto vyšetření častěji diagnostikována oligozoospermie (snížený počet spermií v ejakulátu), astenozoospermie (snížená motilita spermií) a teratozoospermie (defekty morfologie spermií). Tyto nálezy mohou přispívat ke snížené plodnosti mužů s RS [30].

Koincidence RS s onemocněními ovlivňujícími fertilitu

Nejčastějším onemocněním často se vyskytujícím v koincidenci s RS, které ovlivňuje plodnost pacientek, je endometrióza. Endometrióza je estrogen-dependentní, nezánnětlivé, systémové a chronické onemocnění, jehož charakteristickým znakem je přítomnost tkáně připomínající endometrium mimo dutinu děložní a jehož hlavními klinickými projevy jsou neplodnost a chronická pánevní bolest. Výskyt ektopických ložisek endometria byl v těle popsán všude kromě srdce a sleziny. Nejčastější výskyt je ale na peritoneu, adnexech a v rektovaginálním septu. Endometrióza postihuje 6–10 % žen v reprodukčním věku, 50–60 % žen s pánevní bolestí a 50 % neplodných žen [31,32].

U pacientek s pánevní endometriózou je významně častěji diagnostikována RS. Multicentrická studie [33] prokázala v Severní Americe sedmkrát vyšší prevalenci RS u pacientek s endometriózou oproti zdravé populaci.

Přesná patogenезe rozvoje endometriózy není zcela známa, s největší pravděpodobností se jedná o autoimunitní etiologii zprostředkovanou lymfocyty a autoproti-látkami [34]. Jasná příčina asociace mezi RS a endometriózou dosud není objasněna, ale jednoznačně se předpokládá společný vliv narušených imunitních mechanismů [12].

Úzký vztah k reprodukci mají také onemocnění štítné žlázy. U žen z neplodných párů je v porovnání s fertilními ženami signifikantně vyšší výskyt autoimunitních tyreopatií (autoimunitní tyreoidity a Gravesovy-Basedovovy choroby). Autoimunitní tyreoiditida může být i bez poruchy funkce štítné žlázy asociována s neplodností, opakovaným potrácením a selháním metod ART. Především to platí pro ženy s ovariálním faktorem neplodnosti a s endometriózou. Proto je systematické vyšetřování nejen funkce štítné žlázy, ale i protilátek proti štítné žláze u neplodných žen nezbytné [35]. Předpokládá se, že autoimunitní tyreoiditida, Gravesova-Basedovova choroba a RS mají společnou etiopatogenezi spočívající v poruše regulace autoimunitních mechanismů [16]. Sloka et al prokázali signifikantní koincidence výskytu RS a Gravesovy-Basedovovy choroby a trend k vyšší asociaci RS a autoimunitní tyreoidity [16]. Na uvedených datech se může podílet i specifická terapie RS (interferon beta, alemtuzumab), která může vést k rozvoji tyreopatií [16,36].

Předpokládá se, že by koincidence RS s dalšími onemocněními mohla vést také k narušené plodnosti u mužů. Magyari et al prokázali nižší riziko rozvoje dalšího autoimunitního onemocnění u mužských pacientů s RS ve srovnání se ženami, toto riziko je však stále signifikantně zvýšené ve srovnání se zdravou populací. U pacientů s RS je významně vyšší výskyt diabetu mellitu I. typu, Crohnovy choroby a systémového lupus erythematoses [37]. Cílená multicentrická studie však významný vliv koincidence jiných autoimunitních onemocnění na plodnost pacientů s RS neprokázala [38].

Psychosociální faktory

Žádná studie, která by se cíleně věnovala přímému vlivu psychosociálních faktorů na plodnost u pacientů a pacientek s RS, nebyla dosud publikována. Psychosociální faktory však hrají významnou roli v problematice neplodnosti i v obecné populaci a jejich podíl v patogenезi neplodnosti u pacientů s RS lze tedy předpokládat. Z dostupných studií vyplývá, že neplodnost vyvolává u párů snazších se o početí řadu negativních pocitů, které mohou následně ovlivnit jejich celkový psychický, zdravotní i sociální stav. U mnohých párů může dojít k rozvoji nebo prohloubení psychických onemocnění, především deprese a úzkosti [39]. V párech s gynekologickou příčinou sterility je statisticky významně vyšší výskyt deprese a úzkosti u žen

Tab. 1. Vliv specifické terapie RS na neplodnost.

Generický název léku	Vliv na plodnost
interferony (IFN β -1a, IFN β -1b)	bez vlivu na plodnost
glatiramer acetát	bez vlivu na plodnost
natalizumab	snížená fertilita prokázána na zvířecích modelech, dosud nejsou informace prokazující sníženou fertilitu u pacientů a patientek s RS
fingolimod	bez vlivu na plodnost
teriflunomid	bez jasného vlivu na plodnost, v animálních modelech prokázáno klinicky asymptomatické snížení počtu spermií
dimetyl fumarát	bez vlivu na plodnost
alemtuzumab	bez vlivu na plodnost
mitoxantron	anovulace a přechodné změny ve spermiogramu

než u mužů, v párech s andrologickou příčinou sterility nejsou mezi muži a ženami statisticky významné rozdíly. Ženy jsou tedy zřejmě silněji poznamenány pocitem odpovědnosti za příčinu sterility než jejich partneři [40].

Deprese a úzkost patří současně mezi nejčastější psychiatrické symptomy u pacientů s RS. Celoživotní prevalence deprese je u nich více než 50 %, což je podle provedených metaanalýz více než u ostatních neurologických onemocnění a 3–10krát více než u zdravých lidí [41].

Na rozvoji deprese u pacientů s RS se může spolupodílet i medikace, především se jedná o interferony a kortikosteroidy, které mohou depresi prohlubovat [42,43].

Ačkoliv úzkost velmi negativně ovlivňuje kvalitu života u nemocných s RS, jejímu výzkumu se dosud věnuje relativně malá pozornost. Janssens et al prokázali vyšší míru úzkosti u 34 % pacientů s nově diagnostikovanou RS. Je zajímavé, že v této studii byla úzkost vyšetřována i u partnerů těchto pacientů a zde se vyskytovala dokonce ve 40 %, což může představovat další z psychosociálních faktorů s potenciálním vlivem na plodnost daného páru [44].

Pro páry snažící se o početí je stresující také terapie neplodnosti. Přitom již bylo opakovaně prokázáno, že stres a deprese snižují úspěšnost této terapie [45,46].

Terapie RS a její vliv na plodnost

V České republice je aktuálně registrováno devět preparátů určených ke specifické terapii RS.

Vliv preparátů na fertilitu pacientů s RS reflektuje dosud jediná multicentrická studie, jejíž výsledky jsou uvedeny v tab. 1 [47].

Z vyjmenovaných preparátů má největší vliv na fertilitu mitoxantron: u žen se jedná o chemoterapii indukovanou amenoreu a u mužů se jedná o přechodný negativní vliv na spermatogenezi [48–50].

RS a metody ART

Významným milníkem ART bylo narození prvního dítěte po *in vitro* fertilizaci (IVF) v roce 1978, které vedlo k jejich rychlému rozvoji a vzniku reprodukční medicíny. Nejúčinnější léčbou poruch plodnosti ženy i muže jsou v současné době metody ART.

Důležitým postupem pro získání oocytů je stimulace vaječníků. Existuje řada různých protokolů, základem je aplikace folikulostimulačního hormonu (FSH) v kombinaci s analogy agonisté nebo antagonisté gonadotropin releasing hormonu (GnRH), jejichž cílem je minimalizovat riziko předčasného dozrání a uvolnění vajíček. V průběhu ovariální stimulace je důležité monitorovat reakci vaječnicku a předcházet vzniku možné závažné komplikace – ovariálního hyperstimulačního syndromu. Maturace oocytů – obnovení jeho meiotického dělení – je navozena aplikací lidského choriového gonadotropinu (hCG) přibližně 36 hod před plánovaným odběrem vajíček. Odběr vajíček probíhá nejčastěji v krátké celkové anestezii. Odebraná vajíčka se oplozují v embryologické laboratoři upravenými spermii – klasická IVF nebo přímým zavedením spermie do cytoplazmy oocyty – intracytoplazmatická injekce spermie (ICSI). Embrya se přenášejí do dutiny děložní nejčastěji za 2–5 dnů po odběru vajíček, jako prevence vícečetného těhotenství je preferován transfer jednoho embrya, v indikova-

ných případech max. dvou embryí. Sekreční transformace endometria tzv. podpora luteální fáze je zahájena před transferem embryí pomocí gestagenů – nejčastěji mikronizovaný progesteron, pokračuje dále po transferu a v počátku těhotenství (obvykle do ukončeného 1. trimestru). Těhotenství je možné prokázat vyšetřením hCG v krvi přibližně 12 dnů po transferu [9].

Mezi metody ART patří také nitroděložní inseminace – předpokladem jsou průchodné vejcovody, ovulace a adekvátní hodnoty spermiogramu.

Dosud bylo publikováno pět studií, které se zabývaly vlivem ART u patientek s RS. Jejich výsledky jsou přehledně shrnuty v tab. 2.

Z uvedených dat vyplývá, že hormonální stimulace během ART zvyšuje riziko relaps rate (počet relapsů za rok), a to především v prvních třech měsících po ART. Riziko je zvýšeno zejména u patientek, které podstoupily ART a neotěhotněly [51], a také v případě ovariální stimulace pomocí GnRH agonistů ve srovnání s použitím GnRH antagonistů [52].

K ovariální stimulaci patientek s RS je tedy vhodnější podání GnRH antagonistů [52]. Na zvýšeném relapsu se pravděpodobně podílí i vysazení specifické terapie RS před zahájením ART. Celková doba ART se pohybuje v rozmezí 4–6 týdnů, během kterých jsou tedy pacientky bez terapie RS [53]. Jak již bylo uvedeno, neplodnost a její terapie jsou spojeny se zvýšeným stresem, který se při neúspěšných ART dále zvyšuje a může se spolupodílet na progresi RS [56].

Další možnou komplikací ART u patientek s RS je rozvoj tumoriformní varianty tohoto onemocnění po asistované reprodukci. Dosud byly publikovány dvě takové kazuistiky [57,58]. V obou případech se jednalo o ženy bez potíží charakteru RS v minulosti. Pacientky podstoupily ART opakovaně (pětkrát a sedmkrát v průběhu 2 let), ke stimulaci ovulace byly u obou využity agonisté GnRH. U obou patientek se po posledním neúspěšném ART rozvinuly neurologické symptomy a dle radiologického a likvorologického vyšetření byla stanovena diagnóza RS. Vzhledem k rozsahu plak a velikosti edému se v obou případech jednalo o tumoriformní variantu RS [57,58].

Metody ART významně zvyšují možnost mít děti také pro muže s poruchou plodnosti. Pokud mají pacienti s RS problémy s ejakulací, je možné sperma získat pomocí

Tab. 2. Vliv ART na průběh RS.

Studie	Metodika	Počet sledovaných pacientek (n)/ počet podstoupených cyklů ART (n)	Terapie	Výsledky studie
Laplaud et al [51]	retrospektivní sledování jednotlivých případů	6/10	GnRH agonisté (n = 6) GnRH antagonisté (n = 4)	Zvýšený relaps-rate v následujících třech měsících po ART ve skupině pacientek léčených GnRH agonisty. Ve skupině pacientek na terapii antagonisty GnRH nebyly popsány signifikantní změny v průběhu RS v porovnání s průběhem RS před ART.
Michel et al [52]	retrospektivní sledování jednotlivých případů	32/70	GnRH agonisté (n = 48) GnRH antagonisté (n = 19) ve třech případech terapie neuvedena	Zvýšený relaps-rate v následujících třech měsících po ART ve skupině pacientek léčených GnRH agonisty. Ve skupině pacientek na terapii antagonisty GnRH nebyly popsány signifikantní změny v průběhu RS v porovnání s průběhem RS před ART.
Hellwig et al [53]	retrospektivní sledování jednotlivých případů	6/14	GnRH agonisté (n = 9) GnRH antagonisté (n = 5)	Zvýšený relaps-rate ve třech měsících po ART bez ohledu na zvolenou terapii.
Hellwig et al [54]	retrospektivní i prospek- tivní sledování jednotli- vých případů	23/78	GnRH agonisté (n = 33) GnRH antagonisté (n = 11)	Zvýšený relaps-rate ve třech měsících po ART bez ohledu na zvolenou terapii.
Correale et al [55]	prospektivní studie	23/78	GnRH agonisté ve všech případech	Zvýšený relaps-rate ve třech měsících po ART bez ohledu na zvolenou terapii. Progrese na MR mozku u pacientek po ART.

mikrochirurgického zákroku přímo z varlat nebo nadvarlat. Při nízkém počtu a pohybu spermií je nejúčinnějším způsobem oplození zavedení spermie do nitra vajíčka – tzv. intracytoplazmatická injekce spermie [59].

Mezi další možnosti, které ART přináší, patří kryokonzervace embryí nebo spermatu. Tyto metody jsou využívány především u pacientů a pacientek s RS, kteří podstupují cytostatickou terapii se závažným vlivem na zárodečné buňky (např. mitoxantronem) a po ukončení terapie plánují graviditu nebo chtějí uchovat tuto možnost do budoucna [60].

Závěr

RS negativně ovlivňuje fertilitu u pacientů i pacientek, a to jednak v důsledku přímého vlivu základního onemocnění na sexuální funkce a hormonální systém, jednak také v souvislosti s psychosociálními faktory a dalšími onemocněními asociovanými s RS. Významný vliv na reprodukční funkce má také řada preparátů využívaných v terapii RS. Terapie neplodnosti vyžaduje multidisciplinární přístup. Pro lékaře RS center je důležitá informace, že ačkoliv ART přináší párům

s poruchou plodnosti výraznou naději na otěhotnění, znamená současně i riziko zhoršení průběhu RS. Je tedy potřeba, aby lékaři RS center a IVF center spolupracovali a pacientky podstupující ART byly před terapií a po terapii neplodnosti zvýšeně sledovány a podstoupily ART v době klinické i radiologické stabilizace RS. Vzhledem k tomu, že GnRH agonisté vedou ke stimulaci imunitního systému a možnému vzplanutí onemocnění, je vhodné u pacientek s RS preferovat podání GnRH antagonistů.

Literatura

1. Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě? *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(6): 701–706.
2. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(4): 466–471.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221–1231.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
5. Alwan S, Chambers CD, Armenti VT, Sadovnick AD. The need for a disease-specific prospective pregnancy registry for multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(1): 6–17. doi: 10.1016/j.msard.2014.10.001.

6. Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza. *Neurol Prax* 2010; 11(5): 293–295.
7. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; 339(5): 285–291.
8. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118(1): 253–261.
9. Crha I. Farmakoterapie v reprodukční medicíně. *Prakt Lekaren* 2010; 6(4): 173–176.
10. Řežábek K. Asistovaná reprodukce. Praha: Maxdorf 2008.
11. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56(2): 192–193.
12. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Masobrio M, Mutani R et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* 2006; 27(4): 231–239.
13. Jalkanen A, Alanen A, Airas L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010; 16(8): 950–955. doi: 10.1177/1352458510372629.
14. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med* 1989; 226(4): 241–244.
15. Lombardi G, Celso M, Bartelli M, Cilotti A, Del Po polo G. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med* 2011; 8(4): 1138–1146. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02161.x.
16. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 9.

17. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006; 12(2): 209–214.
18. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1144–1147.
19. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999; 5(6): 418–427.
20. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire – re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler* 2013; 19(9): 1197–1203. doi: 10.1177/1352458512471876.
21. Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB et al. Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(4): 455–461.
22. Barnhart K, Osheroff J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10(3): 227–232.
23. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(1): 30–36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.008.
24. Cil AP, Leventoğlu A, Sönmezer M, Soylukoç R, Oktay K. Assessment of ovarian reserve and Doppler characteristics in patients with multiple sclerosis using immunomodulating drugs. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2009; 10(4): 213–219.
25. Thöne J, Kollar S, Noursome D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(1): 41–47. doi: 10.1177/1352458514540843.
26. Kučera R, Topolčan O, Rumpíková T, Rumpík D, Dostál J. Stanovení anti-Müllerova hormonu u žen. *Čes Gynek* 2013; 78(3): 282–288.
27. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002; 52(4): 421–428.
28. Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL, Voskuhl RR. Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *J Immunol* 2003; 171(11): 6267–6274.
29. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A, D'Urso R, Antonini G. High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; 22(4): 248–250.
30. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(12): 1368–1375.
31. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1980; 24(6): 251–256.
32. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(2): 235–258.
33. Sinaai N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2715–2724.
34. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(1): 48–59.
35. Karásek D, Oborná I, Fryšák Z. Autoimunitní tyreoiditida a neplodnost. *Interní Med* 2007; 9(9): 394–397.
36. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1): 31–45.
37. Magyari M, Koch-Henriksen N, Pflieger CC, Sørensen PS. Gender and autoimmune comorbidity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(9): 1244–1251.
38. Lu E, Zhu F, Zhao Y, van der Kop M, Sadovnick A, Synnes A et al. Birth outcomes of pregnancies fathered by men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(9): 1260–1264.
39. Khademi A, Alleyassin A, Aghhosseini M, Ramezanzadeh F, Abhari AA. Pretreatment beck depression inventory score is an important predictor for post-treatment score in infertile patients; a before-after study. *BMC Psychiatry* 2005; 5(1): 25.
40. El Kissi Y, Romdhane AB, Hidar S, Bannour S, Ayoubi Idrissi K, Khairi H et al. General psychopathology, anxiety, depression and self-esteem in couples undergoing infertility treatment: a comparative study between men and women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167(2): 185–189. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.014.
41. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(4): 469–475.
42. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. *J Neurol* 2002; 249(7): 815–820.
43. Masopust J, Vališ M, Taláb R. Psychické příznaky roztroušené mozkomíšní sklerózy. *Čes Slov Psychiat* 2007; 103(1): 47–54.
44. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meché FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003; 108(6): 389–395.
45. Csemiczky G, Landgren BM, Collins A. The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF-treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(2): 113–118.
46. Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DD. The effect of anxiety and depression on the outcome of in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2001; 16(7): 1420–1423.
47. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015; 29(3): 207–220. doi: 10.1007/s40263-015-0238-y.
48. Štourač P. Imunomodulační léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní v klinických a zobrazovacích parametrech. *Česk Slov Neurol N* 2012; 108(4): 404–410.
49. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, Rodriguez MA, McLaughlin P et al. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15(12): 3488–3495.
50. Cocco E, Sardu C, Gallo P, Capra R, Amato MP, Trojano M. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1225–1233.
51. Laplaud DA, Leray E, Barriere P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 2006; 66(8): 1280–1281.
52. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(8): 796–802.
53. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghighia A, Müller T, Schmirgk S et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol* 2008; 255(4): 592–593. doi: 10.1007/s00415-008-0607-2.
54. Hellwig K, Schmirgk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009; 61(2): 65–68. doi: 10.1159/000177937.
55. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 682–694. doi: 10.1002/ana.23745.
56. Heesen C, Gold SM, Huitinga I, Reul JM. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis – a review. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(6): 604–618.
57. Vaknin-Dembinsky A, Bdolah Y, Karussis D, Rosenthal G, Petrou P, Fellig Y et al. Tumefactive demyelination following in vitro fertilization (IVF). *J Neurol Sci* 2015; 348(2): 256–258.
58. Okáčová I, Benešová Y, Štourač P, Pikulová H, Praksavá P, Mitášová A et al. Neurologické komplikace spojené s asistovanou reprodukcí – kazuistika. *Česk Slov Neurol N* 2012; 75/108(5): 637–640.
59. Dafopoulos K, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Orief Y, Schöpfer B, Nikolettos N et al. Cumulative pregnancy rate after ICSI with cryopreserved testicular tissue in non-obstructive azoospermia. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(4): 461–466.
60. Huser M, Zakova J, Smardova L, Crha I, Janku P, Hudecsek R et al. Combination of fertility preservation strategies in young women with recently diagnosed cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33(1): 42–50.

Šrotová I, Vlčková E, Bednařík J. Autonomní dysfunkce a její diagnostika u roztroušené sklerózy. Cesk Slov Neurol N. 2016;79(2).

Tento přehledný referát se snaží o komplexní a systematické zpracování problematiky autonomní dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou. Poruchy autonomního systému patří k často přehlíženým, avšak klinicky velmi významným aspektům onemocnění. Práce dokumentuje široké rozpětí symptomů autonomní dysfunkce a její úzký vztah k délce trvání choroby i stupni neurologické disability. V článku je také zdůrazněno, že autonomní dysfunkce se může manifestovat již v časných stadiích onemocnění, a v některých případech dokonce jako jeho první klinický projev, což má zásadní dopad na časnou diagnostiku i diferenciálně diagnostickou rozvahu.

Významným aspektem práce je také důraz na propojení autonomní dysfunkce s únavou. V současné době je právě únava považována za jeden ze symptomů s nejvyšším vlivem na kvalitu života pacientů s roztroušenou sklerózou.

Autonomní dysfunkce a její diagnostika u roztroušené sklerózy

Autonomic Dysfunction and its Diagnostic Tools in Multiple Sclerosis

Souhrn

Dysfunkce autonomního nervového systému patří k častým klinickým projevům roztroušené sklerózy (RS). Incidence autonomní dysfunkce (AD) u pacientů s RS se v různých studiích pohybuje mezi 16 a 80 % a jednoznačně se zvyšuje s délkou trvání RS a progredující disabilitou. Může se však projevit v kterékoli fázi demyelinizačního onemocnění a dokonce může být jeho prvním klinickým projevem. AD významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s RS a přispívá k celkové disabilitě. Přesto postižení autonomního nervového systému patří mezi stále relativně poddiagnostikované symptomy tohoto onemocnění. Nejčastějším a nejzávažnějším typem AD u pacientů s RS je narušení funkce kardiovaskulárního a/nebo urogenitálního systému. Méně častá je dysfunkce gastrointestinální, sudomotorická či narušení pupilomotoriky. Autonomní (především kardiovaskulární) dysfunkce u pacientů s RS také úzce souvisí s rozvojem únavy. Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled jednotlivých typů AD u pacientů s RS a možností jejich diagnostiky.

Abstract

Autonomic nervous system dysfunction (AD) represents a frequent clinical presentation of multiple sclerosis (MS). According to published studies, the incidence of AD in MS patients ranges between 16 and 80% and gradually increases with the length of the demyelinating disease and with the progression of disability. However, AD can occur in any phase of MS and can even represent its first symptom in some patients. Autonomic dysfunction has a significant negative impact on the quality of life in MS patients and contributes to overall disability. Even so, autonomic nervous system dysfunction is frequently underdiagnosed in patients with multiple sclerosis. Cardiovascular and urogenital dysfunction are the most frequent types of AD in MS patients with the highest impact on their clinical status and the quality of life. Less frequently, gastrointestinal, sudomotor or pupilomotor dysfunction can be found. Autonomic (in particular cardiovascular) dysfunction in multiple sclerosis is closely related to fatigue, another frequent clinical symptom in MS patients. The aim of this paper is to sum up the spectrum of symptoms of autonomic dysfunction in multiple sclerosis and its diagnostic tools.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Diagnostika a patofyziologie neuropatické bolesti“ číslo MUNI/A/1072/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016, grantovým projektem Interní Grantové Agentury (IGA MZ ČR NT 13523-4), projektem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a interními zdroji CEITEC MUNI.

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

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

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

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

I. Šrotová, E. Vlčková, J. Bednařík

Neurologická klinika LF MU a FN Brno
CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno



MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: evlckova@email.cz

Přijato k recenzi: 12. 11. 2015

Přijato do tisku: 14. 1. 2016

Klíčová slova

roztroušená skleróza – dysfunkce autonomního nervového systému – ortostatická intolerance – močová inkontinence – močová retence – sexuální dysfunkce – gastrointestinální dysfunkce – pocení

Key words

multiple sclerosis – autonomic nervous system diseases – orthostatic intolerance – urinary incontinence – urinary retention – sexual dysfunction – gastrointestinal dysfunction – sweating

Úvod

Autonomní dysfunkce (AD) je častý a závažný symptom roztroušené sklerózy (RS) [1,2], který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s tímto onemocněním [3].

Incidence autonomních symptomů se u pacientů s RS dle různých studií pohybuje v rozmezí od 16 do 80 % [4]. Výskyt subjektivně vnímaných obtíží je přitom poněkud častější než objektivní průkaz AD pomocí příslušných paraklinických (většinou elektrofyziologických) metod [1].

Postižení autonomního nervového systému (ANS) se může objevit již v počátečních fázích neurologického onemocnění [4], nejčastěji ale výskyt symptomů vegetativní dysfunkce narůstá s délkou trvání onemocnění RS [5].

U pacientů s RS dochází v různé míře k postižení sympatického i parasympatického nervového systému. Sympatická dysfunkce vzrůstá s délkou trvání RS, zatímco postižení parasympatiky koreluje spíše s progresí klinické disability [6].

Etiopatogeneze rozvoje AD u RS je vysvětlována přítomností demyelinizačních lézí ve strukturách mozku a míchy, odpovědných za centrální regulaci ANS. Jedná se především o léze oblasti v okolí 4. mozkové komory v mozkovém kmeni a o postižení prodloužené a spinální míchy [7,8]. Saari et al prokázali, že míra postižení ANS u pacientů s RS je přímo úměrná celkovému objemu lézí na magnetické rezonanci (MR) mozku [9]. Tato korelace neplatí u postižení spinální míchy, kde míra AD souvisí spíše s míšní atrofií než s přítomností demyelinizačních ložisek. AD u pacientů s RS tedy vzniká nejen jako důsledek demyelinizace, ale také v rámci axonální ztráty (např. jako podkladu spinální atrofie) [10].

Klinická manifestace AD u pacientů s RS je poměrně variabilní. Mezi nejčastější projevy patří sfinkterová dysfunkce a dysfunkce kardiovaskulární [4]. Ostatní symptomy (např. sudomotorické, gastrointestinální, sexuální a pupilomotorické) se vyskytují méně často [4]. Většina zmíněných projevů vegetativní dysfunkce přispívá k celkové disability pacientů s RS [5].

Ačkoliv postižení ANS jednoznačně patří mezi časté projevy RS, řada jeho symptomů zůstává stále poddiagnostikována a klinická manifestace AD převážně není zohledňována ani při hodnocení disability. V současné době je k popsání celkové míry disability u pacientů s RS nejčastěji využívána Kurtzkeho škála (Kurtzke Expanded Disabi-

lity Status Scale; EDSS) [11]. V této škále jsou však symptomy AD uváděny pouze okrajově (jedná se především o dotazy zaměřené na sfinkterové a sexuální dysfunkce) [4].

Projevy AD významně ovlivňují kvalitu života pacientů s RS a jedná se o závažné a zčásti ovlivnitelné symptomy. V klinické praxi je proto vhodné diagnostikovat jejich přítomnost, a to zejména pomocí cílených anamnestických dotazů. Ještě výhodnější jsou pro tento účel specializované dotazníky, z nichž některé umožňují nejen zhodnotit přítomnost daného typu klinických obtíží, ale také do určité míry kvantifikovat jejich závažnost [12–14].

Pro účely vědeckých studií je v současné době zřejmě nejčastěji využívaným dotazníkem, zaměřeným na dysfunkci ANS, tzv. Autonomic Symptom Profile (ASP) [12]. Tento dotazník zahrnuje 169 položek a je rozdělen na dílčí škály odpovídající jednotlivým typům AD. Je zaměřen na nejvýznamnější a nejčastější symptomy AD. Dotazník je strukturován, což usnadňuje jeho vyplňování. Část otázek je cílena na přítomnost daného typu klinických obtíží. V případě potvrzení jejich výskytu je pacient následně směřován k zodpovězení doplňujících otázek umožňujících zpřesnění informací o příslušných autonomních symptomech. Vyplnění trvá asi 30 min a po základní instruktaži jej zvládne pacient vyplnit samostatně [12]. Dotazník byl poprvé publikován v roce 1999 a dále se rutinně využívá. Poskytuje komplexní a detailní informace o celém spektru autonomních funkcí. Jedinou nevýhodou je velký rozsah dotazníku a s ním související již zmiňovaná časová náročnost jeho použití. Dosud nebyla publikována žádná studie zabývající se hodnocením ASP u pacientů s RS.

Dalším dotazníkem zaměřeným na diagnostiku AD je COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score) [13,14]. Jedná se v podstatě o zkrácenou verzi ASP, která opět umožňuje diagnostikovat přítomnost celého spektra symptomů AD a také kvantifikovat jejich závažnost. Skládá se z dílčích škál zaměřených na ortostatickou intoleranci a vazomotorickou, sudomotorickou, gastrointestinální, sfinkterovou a pupilomotorickou dysfunkci. Dotazník se široce využívá k diagnostice AD u periferních neuropatií vč. polyneuropatie tenkých vláken [14]. Recentně byl validován také k diagnostice AD u pacientů s RS [3].

K základní orientační diagnostice AD je možné využít též jednoduchý dotazník [15], který byl cíleně vytvořen právě za účelem

rychlé a snadné identifikace příznaků AD u pacientů s RS [15]. Zahrnuje šest základních položek, z nichž každá reflektuje jeden ze základních typů AD při RS (ortostatickou intoleranci, změny kožního prokrvení, dysfunkci termoregulační, sfinkterovou a sexuální a gastroparézu) [15]. U každé z těchto položek jsou podrobněji vysvětleny možné klinické projevy. Pacient pak každou z těchto šesti položek skóruje „ano“ nebo „ne“ podle toho, zda pociťuje alespoň některý z vyjmenovaných příznaků [15].

AD lze dále objektivizovat pomocí paraklinických metod, a to nejčastěji metod elektrofyziologických. K diagnostice kardiovaskulární AD je využíván především HUT test (Head Up Tilt test – test na nakloněné rovině), analýza variability srdeční frekvence (tzv. Ewingovy testy či analýza spektrální), případně handgrip test. K průkazu dysfunkce sudomotorické lze využít např. sympatickou kožní odpověď (Sympathetic Skin Response; SSR), kvantitativní sudomotorický axon reflex (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART) nebo termoregulační potní test (Thermoregulatory Sweat Test; TST). Pro diagnostiku sfinkterové a sexuální dysfunkce mohou být použity urodynamické vyšetřovací metody a dále somatosenzorické evokované potenciály (SEP) n. pudendus a motorické evokované potenciály (MEP) svalů pánevního dna.

Typy AD u RS

Narušení centrální autonomní regulace může u pacientů s RS postihovat řadu funkčních systémů organismu. Z tohoto hlediska nejčastěji rozlišujeme dysfunkci kardiovaskulární, gastrointestinální, sexuální, pupilomotorickou, sudomotorickou a dysfunkci močového měchýře. K poruše autonomních funkcí má úzký vztah také únava a potíže se spánkem.

Kardiovaskulární dysfunkce

Jedním z nejčastějších typů AD u pacientů s RS je kardiovaskulární autonomní dysfunkce (KD), která se projevuje zejména ortostatickou intolerancí. Kardiální dysfunkce se však u pacientů s RS může objevit i v jiné souvislosti než v rámci narušení funkce ANS (např. jako nežádoucí účinek terapie).

KD postihuje více než dvě třetiny pacientů s RS [16,17] a její výskyt vzrůstá s trváním onemocnění [16]. Podle některých studií její výskyt a závažnost koreluje se zvýšenou únavností u pacientů s RS [18,19].

Dominující klinickou manifestací KD je ortostatická intolerance, která je přítomna asi

u 50 % pacientů s RS [20]. Mezi typické symptomy ortostatické intolerance patří závrat, nauzea a palpitace, které se objevují v bezprostřední návaznosti na změnu polohy na vertikální (tj. obvykle po postavení) nebo při dlouhodobém stání nebo sezení.

V případech, že se u pacienta s RS náhle objeví recentní kardiální symptomy, je nezbytné na tyto obtíže nahlížet také jako na možný příznak akutní exacerbace RS (zejména v případě léze v oblastech relevantních centrální autonomní regulaci – viz výše). Akutně vzniklá léze centrálního nervového systému může navíc vést ke zvýšenému uvolnění katecholaminů, které následně způsobují nekrotické změny v kardiálních myocytech [21]. Tímto mechanismem pak může dojít k narušení endokardiálního převodního systému a vzniku sinusové bradykardie nebo paroxysmální fibrilace síní [22,23].

Popsány byly i případy rozvoje kardiogenního šoku a plicního edému, které se rozvinuly v rámci akutního relapsu RS [23,24], a to pravděpodobně v důsledku přítomnosti demyelinizačních lézí v mozковém kmeni, jež vedou k narušení centrální autonomní regulace kardiopulmonálního systému [24,25].

KD se může objevit u pacientů s RS i jako nežádoucí účinek terapie demyelinizačního onemocnění, a to nejčastěji při léčbě kortikosteroidy, mitoxantronem nebo fingolimodem.

Kortikosteroidy jsou indikovány k léčbě akutní ataky RS. Standardní postup je podání metylprednizolonu v dávce 3–5 g během 3–7 dnů intravenózně [27]. Kortikosteroidy v uvedeném dávkování mohou vyvolat srdeční arytmiie [28], nejčastěji sinusové tachykardie nebo bradykardie. V ojedinělých případech se po podání kortikosteroidů objevují potíže charakteru atrioventrikulárního bloku, fibrilace síní nebo ventrikulární tachykardie [28]. Riziko rozvoje srdečních arytmií po podání vysokých dávek kortikoidů je vyšší u pacientů s RS s již prokázanou AD a dále u kuřáků [28].

Mitoxantron se v terapii RS používal především v minulosti. Jedná se o cytostatikum s antrachinonovou strukturou, které v současné době není v České republice pro léčbu RS registrováno, ale vzhledem k prokázanému klinickému efektu v terapii RS je jeho podání možné po individuálním schválení revizním lékařem především v indikaci rychle progredující RS [29]. Mitoxantron je přímo toxický pro kardiomyocyty a může vyvolat akutní, subakutní či chronické změny kardiální funkce, a to s vyšším rizikem u osob

s preexistujícím kardiálním onemocněním. Chronická kardiotoxicita je závislá na kumulativní dávce preparátu. Proto je v průběhu léčby nutné monitorovat srdeční ejekční frakci [30]. Echokardiografické vyšetření je nutno provádět před zahájením léčby a během ní. Pokles ejekční frakce pod 55 % je spojen s rizikem srdečního selhání a terapie mitoxantronem musí být ukončena [31].

Fingolimod patří mezi perorální specifickou terapii RS. Indikací k jeho nasazení je rychle progredující relaps-remitentní RS [32]. Fingolimod může způsobit zpomalení srdeční frekvence, a to jak u zdravých jedinců, tak u pacientů s RS [33]. Zpomalení tepové frekvence je většinou rychle regulováno a ke kompletní úpravě dochází během 4–6 hod [33]. Přechodné, klinicky asymptomatické bradykardie se po podání fingolimodu vyskytují u 0,5–2,4 % pacientů. U menší části nemocných (cca 0,9 %) může terapie fingolimodem vést k výraznějšímu ovlivnění kardiiovaskulárních funkcí, přičemž mezi nejzávažnější patří atrioventrikulární blokáda, která se objevuje u 0,4 % pacientů léčených tímto přípravkem [34]. Pacienti s RS, u kterých je diagnostikováno postižení ANS, projevující se zvýšenou parasymptickou a sníženou sympatickou modulací, jsou vznikem bradykardie po podání fingolimodu ohroženi více [35].

Vzhledem k uvedenému riziku rozvoje bradykardie je důležité monitorovat pacienta po zahájení léčby během prvních 6 hod 12svodovým elektrokardiografickým vyšetřením (EKG), měřit krevní tlak a pulz každou hodinu a kontaktovat kardiologa v případech, kdy tepová frekvence klesne pod 40/min. Obecně je asymptomatická bradykardie po podání fingolimodu častá, ale přechodná a asistenci kardiologa obvykle nevyžaduje [35].

Diagnostika KD pacientů s RS

K nejčastěji užívaným diagnostickým testům KD patří HUT test, statický zátěžový test (tzv. handgrip) využívající izometrickou svalovou kontrakci a testy variability srdeční frekvence s využitím metod časové a/nebo frekvenční analýzy.

HUT test

Při diagnostice KD u pacientů s RS se využívá především testu na nakloněné rovině s hlavou vzhůru (Head Up Tilt test; HUT test). HUT test je diagnostickou modalitou funkční kardiologie. S jeho pomocí lze studovat jak časné autonomní kardiiovaskulární

reflexy (časná odpověď během 30–60 s), tak neurokardiogenní reflexy (pozdní odpověď za 30–60 min). V úvodu testu je změřen základní krevní tlak a srdeční frekvence po dobu 5 min u pacienta v horizontální poloze. Poté se provede elevace pacienta do 80° a oba parametry (tlak i tepová frekvence) se měří dalších 5–45 min (případně do objevení synkopy) v závislosti na tom, zda testujeme časné kardiiovaskulární či neurokardiogenní reflexy. Časné autonomní kardiiovaskulární reflexy jsou obdobné jako reflexní změny po postavení – změny tlaku jsou řízeny sympatiem, změny tepové frekvence parasymptikem. Na rozdíl od postavení dochází v časné fázi k přesunu 25–30 % venózní krve z centrálního do periferního kompartmentu, snížení venózního návratu k srdci a snížení srdečního výdeje. Snížená aferentace z baroreceptorů vede ke snížení tonu parasymptiku a následně zvýšení tonu sympatiku, k zvýšení cévního tonu a periferní rezistence. Krevní tlak fyziologicky nepoklesne. Neurokardiogenní reflexy jsou používány k detekci neurokardiogenní synkopy, u které dochází k hypotenzii a paradoxní bradykardii [36].

U pacientů s RS je pomocí HUT testu často diagnostikována ortostatická hypotenze (významný pokles krevního tlaku po postavení) nebo syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS) [37]. Za příčinu rozvoje obou těchto abnormalit je považováno narušení funkce sympatiku. U ortostatické hypotenze dochází vlivem této dysfunkce k dysbalanci vazokonstrikčních reflexů, které jsou odpovědné za udržení krevního tlaku po vertikalizaci [38]. POTS je charakterizován nárůstem tepové frekvence v návaznosti na vertikalizaci bez rozvoje ortostatické hypotenze a klinicky se projevuje symptomy ortostatické intolerance [39]. POTS se u pacientů s RS vyskytuje poměrně často a předpokládá se, že přímo souvisí s demyelinizačními změnami mozkového kmene [17,39].

Statický zátěžový test („handgrip“) – izometrická svalová kontrakce

Mezi další klinické testy, které slouží k hodnocení kardiiovaskulární autonomní regulace, patří statický zátěžový test („handgrip“). Pacient vyvine izometrickou svalovou kontrakci (např. stisk ruky) po dobu 3–5 min silou odpovídající 30 % maxima. Svalová kontrakce zvyšuje afterload kompresí arteriál a zvýšením celkové periferní cévní rezistence. Fyziologicky by mělo dojít k vzestupu diastolického tlaku o 15 mm Hg a vzestupu tepové frekvence. Hodnoty vzestupu tlaku

mezi 11–15 mmHg jsou hodnoceny jako hraniční, hodnoty pod 10 mmHg jsou jednoznačně patologické [40]. Test odráží především funkci sympatického nervového systému. U pacientů se sympatickou dysfunkcí při RS je většinou prokazován signifikantně nižší vzestup krevního tlaku oproti zdravým kontrolám [19,38].

Hodnocení variability srdeční frekvence

Vliv autonomních nervových funkcí na kardiovaskulární systém odráží také hodnocení variability srdeční frekvence [41]. Pro její testování lze využít metody tzv. časové analýzy [41] (souhrnně označované jako tzv. Ewingovy testy) nebo analýzy frekvenční (pomocí tzv. spektrální analýzy) [42]. Obě metody vycházejí ze skutečnosti, že srdeční frekvence (obdobně jako další biologické parametry, např. krevní tlak) vykazuje při hodnocení v delších časových úsecích fyziologickou variabilitu, která se mění při dysfunkci ANS. Testování lze provádět v klidových podmínkách (vleže, při spontánním dýchání) nebo při aktivaci s použitím standardizovaných zkoušek se známým vlivem na aktivitu ANS, jakými jsou např. hluboké dýchání, Valsalvův manévr, statický zátěžový test („handgrip“) a zejména aktivní vertikalizace (tzv. ortostatická zkouška, resp. ortoklinostatický test (zkouška leh-stoj-leh) [41,42].

Nevýhodou metodiky je skutečnost, že variabilita srdeční frekvence je významně ovlivněna řadou patologických stavů, farmakologických vlivů i fyziologických proměnných, a nálezy tak mohou být zkresleny např. medikací (typicky betablokátory, digoxinem apod.), stejně jako výraznější aktuální psychickou zátěží a dalšími fyziologickými i patologickými proměnnými [41,42]. Testování také není hodnotitelné u pacientů s většinou typů srdečních arytmií.

Časová analýza variability srdeční frekvence (Ewingovy testy)

Hodnocení variability srdeční frekvence (HRV) časovou analýzou je široce dostupný a relativně nenáročný test, jehož provedení umožňuje i většina běžně dostupných elektromyografických (EMG) přístrojů. Hodnocena bývá řada parametrů [41,42], které odráží zejména parasympatické autonomní funkce (i když v obecné rovině se na modulaci srdeční frekvence, tedy i na nálezech většiny zmíněných parametrů, podílí jak složka parasympatická, tak složka sympatická). Vedle hodnocení klidové HRV při normálním dýchání je sledována také

reakce ANS na různé typy aktivačních manévru (nejčastěji Valsalvův manévr, hluboké dýchání a/nebo aktivní vertikalizaci) [41,42]. K hodnocení každého ze zmíněných zátěžových testů jsou užívány specifické parametry odrážející dynamiku fyziologické reakce kardiovaskulárního systému na daný typ aktivace.

Studie využívající pro hodnocení AD u pacientů s RS metody časové analýzy HRV nepřinášejí jednoznačné výsledky. Některé práce prokazují u pacientů s RS při 24hod holterovské monitoraci srdeční frekvence při normálním dýchání signifikantní pokles její HRV oproti zdravým kontrolám [43,44]. Hodnoty HRV v těchto studiích vykazovaly signifikantní negativní korelaci s disabilitou. Signifikantní alterace HRV v testu hlubokého dýchání byla prokázána i v další studii [45], zatímco jiné práce [19,38,46] prokazují sice mírnou redukci HRV, většinou ale nedosahující statistické významnosti. Test reakce na postavení bývá u pacientů s RS často významně abnormální a koreluje se zvýšenou únavností [19,38]. Reakce HRV na Valsalvův manévr se u pacientů s RS většinou signifikantně neliší od zdravých kontrol [19,38,46].

Frekvenční (spektrální) analýza variability srdeční frekvence (SAHRV)

Alternativou předchozí metodiky je testování variability srdeční frekvence pomocí spektrální analýzy (SAHRV) [47]. Na rozdíl od analýzy časové umožňuje tato metoda validnější odlišení aktivity sympatické a parasympatické složky ANS, a tedy hodnocení balance vagu a sympatiku [47]. Podstatou metodiky je skutečnost, že kolísání srdeční frekvence probíhá současně v různých rytmech, které mají z fyziologického hlediska odlišný význam. Jednotlivé frekvence, na nichž ke zmíněné oscilaci dochází, lze pomocí spektrální analýzy vzájemně odlišit a rozdělit do několika (obvykle čtyř) pásem [47], která odrážejí funkce různých složek ANS [47,48].

Nejvýznamnější je pásmo nízkofrekvenční (v rozsahu 0,04–0,15 Hz), které reflektuje současně aktivitu sympatiku i vagu (příčemž míra jejich zastoupení závisí na vyšetřované situaci, např. poloze těla). Souvisí zřejmě s periodickými změnami periferní cévní rezistence a dále s baroreflexními mechanismy. Vysokofrekvenční pásmo (0,15–0,40 Hz) odráží zejména aktivitu vagu spojenou s fyziologickou respirační arytmií. Fyziologický podklad zbylých dvou frekvenčních pásem, tj. pásma ultranízkofrekvenčního (do 0,0033 Hz) a velmi nízkofrekvenčního (very

low frequency, 0,0033–0,04 Hz), není dosud jednoznačně objasněn. Tato frekvenční pásma proto většina publikovaných studií nezohledňuje [48].

Obdobně jako při využití metod časové analýzy lze HRV testovanou pomocí spektrální analýzy hodnotit v klidovém stavu (při spontánním dýchání) a/nebo za standardizovaných zkoušek. Nejčastějším aktivačním manévrem je zde ortoklinostatický test (zkouška leh-stoj-leh) [47].

SAHRV představuje, zejména s ohledem na zmíněnou lepší možnost odlišení podílu sympatické a vagové aktivity, vylepšení dříve užívaných metodik.

Podobně jako v případě metod časové analýzy HRV přináší také vyšetření SAHRV u pacientů s RS v různých studiích poměrně nejednoznačné výsledky. Brezinova et al prokázali u pacientů s RS metodou spektrální analýzy pokles HRV ve všech hodnocených frekvenčních pásmech [45], který koreluje s alterací sympatických i parasympatických funkcí. Jiní autoři našli signifikantní změny parametrů SAHRV pouze u pacientů s RS s klinickými známkami ortostatické intolerance [38]. Další studie prokazují zase změny především v nízkofrekvenčních pásmech [46].

Příčinou rozdílných výsledků zmíněných studií může být různý klinický stav sledovaných pacientů. Variabilita srdeční frekvence signifikantně klesá v důsledku inaktivity, a negativní korelace s disabilitou je tedy logická a zcela očekávatelná. U pacientů s pokročilejší disabilitou jsou proto alterovány nálezy více testů HRV, a to výrazněji oproti pacientům s méně pokročilým základním onemocněním.

Dysfunkce močového měchýře

Celoživotní prevalence symptomů vyplývajících z dysfunkce močového měchýře je u pacientů s RS u více než 97 % [49]. U 9 % pacientů s RS je porucha močení prvním příznakem neurologického onemocnění a u 2 % pacientů je mikční dysfunkce jeho jediným symptomem [49].

Dysfunkce močového měchýře vzniká nejčastěji jako přímý důsledek demyelinizačních lézí v míše, které vedou k narušení spojení mezi mikturickým centrem v dorzálním segmentu pontu a parasympatickými ganglii močového měchýře [50].

U pacientů s predilekční míšní lokalizací neurologického postižení je nejčastěji se vyskytující dysfunkcí močových cest hyperreflexie detruzoru. Klinicky se projevuje

symptomy hyperaktivního močového měchýře: frekventní močení u 17–65 %, urgence 24–86 % a urgentní inkontinence 34–72 % pacientů s RS. Další (méně častou) skupinou potíží jsou obstrukční příznaky [51].

Na základě suprapontinních lézí se až u 40 % pacientů s RS rozvine detruzor-sfinkterová dyssynergie (DSD), při níž dochází k současným kontrakcím běžně antagonisticky působících svalů, tj. m. detrusor a m. sphincter, což vede ke zvýšení intravezikálního tlaku. Klinickými projevy DSD jsou epizody inkontinence provázené nedostatečným vyprázdněním. V menší míře dochází u pacientů s RS také k hypokontraktilitě detruzoru až k retenci moči. Jímání a evakuační příznaky se mohou i kombinovat. Asi 33 % pacientů s RS s diagnostikovanou hyperreflexií detruzoru trpí zároveň DSD [51]. Močová retence a přítomnost močového rezidua mohou vést k hydronefróze a chronickému renálnímu selhání [49]. Vysoká incidence poruch funkce močového měchýře u pacientů s RS je také podkladem dostatečně častějších močových infekcí v této skupině pacientů ve srovnání se zdravou populací [52]. Uroinfekce (stejně jako jiné infekce u pacientů s RS) mohou u nich způsobit přechodné zhoršení neurologické symptomatiky a/nebo vyvolat relaps základního onemocnění [52].

Diagnostika dysfunkce močového měchýře

Pro diagnostiku dysfunkce močového měchýře je využíváno především urologické a urodynamické vyšetření a dále elektrofyziologické metody, zejména elektromyografie svalů pánevního dna, vyšetření sakrálních reflexů a evokované potenciály n. pudendus.

Urologické a urodynamické vyšetření

Diagnostika dysfunkce močového měchýře je komplexní a zahrnuje urologické a urodynamické vyšetření, případně některé elektrofyziologické metody. V rámci urologického vyšetření se provádí mj. sonografické vyšetření ledvin k vyloučení dilatace horních cest močových, a dále vyšetření močového měchýře, vč. měření postmikčního rezidua [53]. Vždy je také nutno vyšetřit močový sediment a kultivaci moči kvůli případné uroinfekci, která (jak již bylo uvedeno) může zhoršovat již přítomné symptomy i základní onemocnění jako takové [53]. Zásadní význam v diagnostice močové dysfunkce má urodynamické vyšetření. Základem je provedení uroflowmetrie (metoda, pomocí které

se měří rychlost a event. objem proudu moči za určitou časovou jednotku). Při patologickém nálezu a/nebo při anamnestických údajích svědčících pro evakuační poruchu je nezbytné doplnění cystometrického vyšetření (tedy měření vztahu mezi intravezikálním tlakem a objemem močového měchýře) [4,53]. Obě metody jsou zejména v kompetenci urologů.

Uvedená urodynamická vyšetření mohou být doplněna o elektromyografické vyšetření (EMG) svalů pánevního dna, vyšetření sakrálních reflexů a/nebo evokované potenciály nervus pudendus. Tato vyšetření jsou již většinou prováděna v neurofyziologických laboratořích.

Elektromyografické vyšetření svalů pánevního dna

Elektromyografie svalů pánevního dna vč. sfinkterů umožňuje hodnocení integrity inervace těchto svalů, tedy především posouzení funkce dolního motoneuronu a sakrálních míšních kořenů (tj. úseku mezi motoneurony v Onufově jádru v sakrální míši (S3–S5) a vyšetřovaným svalem). Nepřímo (prostřednictvím hodnocení volní kontrakce) lze tímto vyšetřením získat také informace o integritě spojení mikturického centra v dorzálním segmentu pontu s Onufovým jádrem, která může být diagnosticky přínosná u pacientů s DSD. Vzhledem k relativně snadnému přístupu a dostatečně objemné svalové hmotě je zevní anální sfinkter nejčastěji vyšetřovaným svalem pánevního dna [54–57]. Na rozdíl od končetinových svalů, kde je ve zdravém relaxovaném svalu přítomno elektrické ticho, ve sfinkteru některé motorické jednotky vybíjejí kontinuálně. Při volní kontrakci dochází samozřejmě k aktivaci dalších MUPs. Metoda tedy umožňuje vyšetření potenciálů obou populací motorických jednotek (MUP): reflexně (nebo volně) aktivovaných vysokoprahových MUP a kontinuálně aktivních nízkoprahových MUP [56]. Hodnocení abnormální spontánní aktivity (fibrilací a pozitivních ostrých vln) je však v tomto svalu z důvodu kontinuální aktivity nízkoprahových MUPs obtížné a méně spolehlivé než ve svalech končetinových. Při vyšetření se elektroda zavádí vleže na boku, bez lokální anestezie asi 1 cm laterálně od análního ústí na rozhraní mukokutánní junkce. Jehlovou elektrodou lze vyšetřit povrchovou i hlubokou část zevního análního svěrače. Správná poloha elektrody je ověřena sluchovým hodnocením svalové aktivity.

Záchyt abnormit v jehlové EMG análního sfinkteru je u pacientů s RS poměrně častý. Rodi et al prokázali na malém souboru pacientů s RS a mikční dysfunkcí lehce abnormální EMG nález ze zevního análního sfinkteru (korelující s dysfunkcí dolního motoneuronu) u 42 % vyšetřených jedinců (a to zejména u žen, kde byla abnormita přítomna dokonce v 54 % oproti 12 % abnormit u mužských pacientů s RS) [57]. Jednalo se především o drobné odchylky zjištěné pomocí analýzy parametrů motorických jednotek (vyšší výskyt polyfází, lehce delší trvání MUPs) či o ojedinělý výskyt komplexních repetitivních výbojů. Výskyt uvedených abnormit je zřejmě podmíněn především přítomností lézí v oblasti conus medullaris (prokázané cca u 1/4 pacientů v této studii), u žen je pak možný vliv puerperálních poranění. Dále se pacientů s RS udává výskyt změn v jehlové EMG z análního sfinkteru také jako důsledek excesivního natažení svalových vláken při defekaci v důsledku obstrukce [58].

Vyšetření sakrálních reflexů

Sakrální reflexy představují reflexní kontrakci příčně pruhovaných svalů pánevního dna jako odpověď na stimulaci senzitivních vláken oblasti perinea či genitální oblasti.

Nejčastěji jsou vyšetřovány reflexy bulbokavernózní, vezikoanální a anální. Aferentní část reflexního oblouku je ve všech případech zprostředkována senzitivními vlákny n. pudendus (v klinické praxi většinou v návaznosti na elektrickou stimulaci tohoto nervu), eferentní složka pak motorickými vlákny téhož nervu. Všechny reflexy odrážejí funkci sakrálních míšních segmentů v rozsahu S2–S4. U sakrálních reflexů jsou obecně hodnoceny dvě komponenty odpovědi. Časná, která je lépe vybavitelná, stabilní a nepodléhá habituaci, představuje pravděpodobně oligosynaptický reflex. Pozdní komponenta má delší latenci, je méně konstantní a při opakovaném vyšetření má tendenci k habituaci a odpovídá reflexu polysynaptickému [57]. Hodnocena je výbavnost odpovědi a jejich latence, event. stranová asymetrie.

V případě bulbokavernózního reflexu je stimulován n. dorsalis penis, resp. clitoridis (u mužů při koření penisu, u žen na klitorisu), který je konečnou větví n. pudendus. Stimulace probíhá povrchovou bipolární elektrodou. Registrace je z m. bulbocavernosus, a to povrchovou nebo jehlovou elektrodou.

Při vyšetření vezikoanálního reflexu je stimulace zprostředkována prstencovou elek-

trodou připevněnou na Foleyův katétr, který je zaveden uretroy až ke sliznici močového měchýře nebo do jeho krčku. Registrovány jsou kontrakce análního sfinkteru pomocí anální elektrody.

V případě análního reflexu je pomocí anální elektrody elektricky stimulována anální sliznice, odpovědí je kontrakce análního sfinkteru, registrovatelná buďto jehlovou elektrodou nebo elektrodou povrchovou.

Abnormita sakrálních reflexů je u RS (zejména v případě relevantní klinické symptomatiky) prokazována řadou studií. Například Rodi et al zachytili abnormitu sakrálních reflexů (nejčastěji prolongaci jejich latencí) u 33 % pacientů s mikční dysfunkcí při RS [58]. Tento nález je (podobně jako abnormity jehlové EMG) většinou dáván do souvislosti s demyelinizací v sakrálních míšních segmentech.

Motorické a senzitivní evokované potenciály n. pudendus

V diagnostice dysfunkce močového měchýře u pacientů s RS lze využít také evokované potenciály n. pudendus. Cílem těchto vyšetření je prokázat integritu spojení suprapontinních center a mikturického centra v dorzálním segmentu pontu s Onufovým jádrem v sakrální míši (S3–S5). Vyšetření tedy reflektují funkci celé dráhy regulující mikci a jsou indikována zejména u hyperreflexie detruzoru či DSD.

Princip MEP n. pudendus vychází z faktu, že při magnetické či elektrické stimulaci motorického kortexu může být registrována odpověď ze svalů pánevního dna, nejčastěji z m. sphincter ani externus a/nebo m. bulbocavernosus [56,57,59]. U pacientů s míšními lézemi při RS a klinickým postižením sfinkterů je prokazován signifikantně delší kondukční čas ve srovnání se zdravými kontrolami [60].

Pudendální SEP jsou poměrně jednoduše výbavné elektrickou stimulací n. dorsalis penis či clitoridis a snímáním odpovědi z oblasti kortexu [61]. Metoda je velkou výhodou dostupná a nevyžaduje použití speciálního instrumentária. Její nevýhodou je zejména negativní emoční kontext.

Hlavní indikací těchto metod je neurogenní močový měchýř (kde je cílem vyšetření stanovení integrity mikčních drah) a dále erektilní dysfunkce [62]. Častá abnormita SEP n. pudendus je však popisována již v časných fázích RS, a to dokonce i u klinicky asymptomatických pacientů [63,64]. Na druhou stranu senzitivita vyšetření není vysoká.

Rodi et al prokázali abnormitu pudendálních SEP (většinou prolongaci latence, event. nevybavnost odpovědi) pouze u 48 % pacientů s mikční dysfunkcí při RS [58].

V klinické praxi je přínos pudendálních SEP obdobný jako přínos SEP k periferním nervům DKK. Ertekin et al srovnávali abnormity SEP n. peroneus a SEP n. pudendus u mužů se spinální formou RS (s klinickou manifestací charakteru neurogenního močového měchýře a/nebo impotencí) nebo s míšní lézí jiného původu [65]. Zjistili, že přítomnost i charakter abnormity, tj. nevybavnost odpovědi, prodloužení latence nebo pokles amplitudy skalpové odpovědi, jsou obdobné u obou vyšetření. Při podezření na spinální lézi je tedy možné použít místo SEP n. pudendus, který může být z výše uvedených důvodů někdy hůře tolerován, SEP n. tibialis [65].

Gastrointestinální dysfunkce

Z multicentrické studie, v rámci které bylo 280 pacientů s RS dotazováno na gastrointestinální (GIT) potíže, vyplývá, že se GIT dysfunkce objevují až u 68 % pacientů s RS [66]. Mezi její nejčastější příznaky patří zácpa, která je diagnostikována u 43 % pacientů s RS. Fekální inkontinence, která přímo souvisí s porušenou funkcí zevního análního svěrače, postihuje 51 % pacientů s RS [66]. Dalším příznakem může být paradoxní puborektální kontrakce, kdy se při defekaci (na rozdíl od fyziologického stavu) puborektální sval kontrahuje a iliococcygeální sval relaxuje. Klinickou manifestací tohoto stavu je nejčastěji zácpa. Paradoxní puborektální kontrakce je často spojena s DSD [66,67]. Mezi méně časté příznaky GIT dysfunkce, které však mohou být pro pacienta značně obtěžující, patří také hypersalivace nebo škytavka.

Další studie zaměřená na výskyt GIT obtíží sledovala tyto symptomy u 218 pacientů s RS [69]. Výsledky byly obdobné jako v předchozí práci [66], navíc ale pacienti uváděli často další obtíže charakteru dysfagie, dyspepsie, pocitu plnosti po jídle a nadýmání [68].

Na rozvoji GIT dysfunkce se vedle poruchy centrální autonomní regulace jako přímého důsledku vlastního onemocnění podílí také nežádoucí účinky specifické terapie RS [4]. Nejvýznamnější GIT dysfunkce je popisována u perorálně podávaného preparátu druhé linie – dimethylfumarátu (Tecfidera). Potíže mají nejčastěji charakter nevolnosti, bolestí v epigastriu a průjmů. K jejich zmírnění se doporučuje symptomatická terapie (např. prokinetika), režimová opatření (uží-

vání tablety s tučnější stravou) a pozvolná titrace dávkování (první týden 120 mg dvakrát denně, až poté se přechází na plnou dávku dvakrát denně 240 mg) [69].

Za prediktory rozvoje GIT dysfunkce u pacientů s RS jsou považovány: stupeň disability, močové dysfunkce a ženské pohlaví. Výskyt tohoto typu potíží stoupá také s věkem pacientů a je častější u jedinců s primárně progresivní RS oproti relaps-remitentní nebo sekundárně progresivní RS [70].

Dvakrát častější než v běžné populaci je u pacientů s RS také syndrom dráždivého tračníku [71], který je charakterizován poruchou vyprazdňování stolice spojenou s břišním dyskomfortem nebo bolestí břicha. Podklad tohoto funkčního onemocnění trávicího traktu není dosud jednoznačně objasněn, onemocnění však zřejmě není přímým důsledkem poruchy autonomní regulace GIT.

Diagnostické metody gastrointestinální dysfunkce

K diagnostice GIT autonomní dysfunkce lze kromě cílené anamnézy a klinického vyšetření využít např. perkutánní elektrogastrografii [72,73]. Jedná se o neinvazivní metodu sloužící k záznamu myoelektrické aktivity žaludku z povrchu břišní stěny. Snímaná motorická aktivita je cyklický periodický děj, který je vytvářen a šířen z tzv. žaludečního pacemakeru. Ten je tvořen specializovanými intersticiálními buňkami myenterického plexu, tzv. IC-MY buňkami. Tyto buňky jsou odpovědné za genezi tzv. pomalých žaludečních vln. Jejich záznam pomocí speciálního hardware je zpracováván Fourierovou spektrální analýzou a prezentován ve formě sinusoidy s přesně hodnotitelnými parametry. Metoda je široce využívána v diagnostice diabetické autonomní neuropatie [72,73], není však specifická pro konkrétní typ onemocnění a lze ji použít pro průkaz poruchy motorické funkce žaludku v rámci gastroparézy jako projevu GIT autonomní dysfunkce jakékoli etiologie [73].

Další metodou využitelnou v indikaci hodnocení GIT autonomní dysfunkce je scintigrafické vyšetření evakuace žaludku. Metoda má řadu výhod: je neinvazivní, senzitivní, přesná a existuje jen malé množství kontraindikací k jejímu provedení. Nevýhodou vyšetření je expozice radiačnímu záření. K určení rychlosti vyprazdňování pevných soust ze žaludku se jako radioaktivní izotop používá nejčastěji techneciem (^{99m}Tc) označená nízkotučná pevná strava [74]. Vyšetření trvá 90–120 min, v rozšířenější verzi testu event.

až čtyři hod. Retence více než 60 % testační stravy v žaludku po dvou hod a 10 % po čtyřech hod je považována za důkaz významně opožděného vyprazdňování žaludku [74]. El-Maghraby et al popsali u pacientů s RS signifikantně zpomalené vyprazdňování žaludku ve srovnání s kontrolním souborem [75]. Tento nálezkoreloval s výskytem symptomů charakteru pocitu plnosti po jídle, nauzeou nebo zvracením, a s výskytem gastroezofageálního refluxu [75].

U pacientů s RS jsou prokazovány i abnormality při vyšetření jícnové manometrie a manometrie sfinkterů (vnitřního a zevního análního svěrače). K došetření zácpy lze využít také EMG vyšetření análního sfinkteru [4,57].

Sexuální dysfunkce

Incidence sexuální dysfunkce (SD) u pacientů s RS je v různých studiích variabilní (zejména v závislosti na charakteristice vyšetřované skupiny a použitých diagnostických metodách) a v mužské populaci se pohybuje v rozmezí od 50 do 84 %, u žen pak mezi 34 a 85 % [76].

Na rozvoji SD se kromě postižení centrálního nervového systému při základním neurologickém onemocnění podílí celé spektrum dalších příčin. Z tohoto hlediska lze SD u pacientů s RS rozdělit na primární, sekundární a terciární [77,78].

Primární SD je důsledkem přímého postižení centrálního nervového systému. Dle recentních studií zaměřených na korelaci SD s nálezy na MR mozku a míchy SD úzce souvisí především s přítomností demyelinizačních lézí v mozковém kmeni, dominantně v pontu, a s pontinní atrofii. Dále je popisována korelace s postižením pyramidových drah, celkovým objemem lézí a s přítomností demyelinizačních lézí v míše [78].

Klinicky se primární SD v důsledku strukturálních lézí mozkomíšního systému projevuje nejčastěji snížením až absencí libida, genitální hypestezií nebo alodynii. Časté jsou také potíže charakteru snížené vaginální lubrikace u žen a poruchy erekce a ejakulace u mužů s RS [79].

Dalším faktorem, který může podmínit rozvoj primární SD, je endokrinní dysfunkce s postižením hypothalamo-hypofyzární osy. U pacientek s RS se jedná především o signifikantně zvýšenou hladinu folikuly stimulujícího hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a sníženou hladinu estrogenu ve srovnání se zdravými ženami [80]. RS má vliv také na hladiny dalších hormonů, zejména

prolaktinu a androgenů. Všechny uvedené změny se podílejí na zvýšené incidenci oligo- až amenorei u pacientek s RS ve srovnání se zdravými ženami [81].

Postižení hypothalamo-hypofyzární osy se u mužských pacientů s RS může manifestovat snížením hladiny testosteronu v séru, což negativně ovlivňuje spermatogenezi a další sexuální funkce, a způsobuje tak např. poruchy erekce a pokles libida [82].

Podkladem sekundárních SD jsou sfinkterové potíže a další organické symptomy doprovázející RS, jako jsou únava, deprese, spasticita, svalová slabost a neuropatická bolest [83].

Současné jsou mezi sekundární příčiny SD zahrnuty i nežádoucí účinky terapie užívané při léčbě RS. Jednoznačně největší vliv na fertilitu má mitoxantron: u žen se jedná o chemoterapii indukovanou amenorheu a u mužů se jedná o přechodný negativní vliv na spermatogenezi [84].

Mezi terciární obtíže patří psychosociální problémy, které jsou důsledkem základního onemocnění [78].

Nejčastější SD, která je popisována u pacientek s RS, je snížení libida (36–86 %), dále potíže při dosažení orgasmu (28–58 %), poruchy genitální citlivosti (43–62 %) a dyspareunie, tj. nepříjemné až bolestivé pocity ženy během soulože (8–40 %) [76].

Pokles libida patří mezi nejčastější SD také u mužů s RS (37–86 %), u kterých se mnohdy vyskytuje také erektilní dysfunkce (34–80 %), genitální hypestezie (21–72 %) a problémy s ejakulací (34–61 %) [76].

Recentní studie popisují pozitivní korelaci mezi SD a celkovým skóre disability (EDSS) [84]. Signifikančními prediktory SD jsou také únava, poruchy paměti a koncentrace a dále sfinkterové obtíže [84].

SD se mohou negativně podílet na ovlivnění plodnosti pacientů a pacientek s RS. Ačkoliv dosud neproběhla žádná systematická studie, která by cíleně mapovala výskyt poruch plodnosti u pacientů a pacientek s tímto onemocněním, z dosavadních údajů vyplývá, že existuje trend ke snížené plodnosti u RS, i když se většinou nejedná o významné narušení reprodukčních schopností [76]. Dle recentních demografických studií jsou pacienti s RS častěji bezdětní a častěji podstupují metody asistované reprodukce (ART) ve srovnání se zdravou populací [76].

Diagnostika sexuální dysfunkce

Diagnostika SD se opírá především o cílenou anamnézu, specializované dotazníky [78]

a klinické vyšetření (neurologické, gynekologické a/nebo urologické). Využit lze také elektrofyziologické metody, a to identické jako v případech dysfunkce sfinkterové. Jejich přínos je však (zejména s ohledem na multifaktoriální etiologii SD) limitovaný. Jedná se především o EMG ze svalů pánevního dna, MEP ke svalům pánevního dna a SEP n. pudendus, případně vyšetření sakrálních reflexů. Zivadinov et al prokázali abnormální SEP n. pudendus a MEP ke svalům pánevního dna u 50 % pacientů s RS a SD, ale dokonce u 57 % pacientů s RS bez SD [85]. Jednoznačný vztah mezi abnormitou MEP k pánevním svalům a SEP n. pudendus a výskytem a tíží erektilní dysfunkce u mužských pacientů s RS nebyl nalezen ani v dalších studiích [86]. Yang et al prokázali sice abnormitu SEP n. pudendus u většiny žen se SD u RS, nálezy však nebyly srovnány s výskytem abnormit tohoto testu u pacientek s RS bez známek SD, a význam tohoto nálezu je tedy sporný [87].

Sudomotorická dysfunkce

Dle epidemiologických studií se prevalence sudomotorické dysfunkce u pacientů s RS pohybuje od 26 do 94 %, v závislosti na použité metodice jejího průkazu [88]. Sudomotorická dysfunkce se může objevit již v časných fázích RS, její výskyt se však zvyšuje s trváním onemocnění a tíží neurologického deficitu [89]. Klinicky se manifestuje sníženým pocením až anhidrózou, jejichž důsledkem je narušení termoregulace [90].

Pocení je fyziologickou reakcí organismu na zvýšení teploty. Tato funkce je regulována aktivitou sympatiku (potní žlázy mají sympatickou cholinergní inervaci, ale nikoli inervaci parasympatickou). Poruchy potivosti vedou k narušení termoregulace, a tedy negativně ovlivní reakci organismu na zvýšení tělesné teploty, což může vést ke zhoršení symptomů RS [4]. Tento jev se nazývá Uhthoffův fenomén. Jeho podkladem je negativní ovlivnění vedení nervového vzruchu demyelinizovanými axony zvýšenou teplotou [91].

U pacientů s RS lze očekávat narušení sudomotorických funkcí zejména v důsledku narušení funkce centrálních sudomotorických drah, které začínají v preoptické oblasti hypothalamu, tegmentu, laterální retikulární formaci a sestupují k neuronům intermedio-laterální šedé hmoty míšni v cerviko-thorako-lumbální oblasti [90].

Saari et al prokázali, že celkový objem demyelinizačních lézí na MR mozku, objem lézí v oblasti pontu, mozečku a spánkovém laloku

a přítomnost lézí v hrudní míše koreluje s narušením sudomotorických funkcí (hodnocených pomocí sympatické kožní odpovědi) [88]. Kromě vlastní centrální sudomotorické dysfunkce však tyto změny vedou sekundárně i ke změnám periferním: porucha centrálních sudomotorických drah má za následek nedostatečnou sympatickou inervaci kožních potních žláz a vede k periferní adaptaci charakteru down regulace muskarinových receptorů, a tím ke snížení cholinergní citlivosti a atrofii potních žláz [92], které se u pacientů s RS podílejí na poruše potivosti a termoregulace.

Diagnostika sudomotorické dysfunkce

Pro hodnocení sudomotorických funkcí je nejčastěji využívána sympatická kožní odpověď a/nebo tzv. kvantitativní sudomotorický test. Existuje i řada komplexnějších metod poskytujících detailnější informaci o sudomotorických funkcích (např. termoregulační potní test), které však vyžadují specializované vybavení a jejich uplatnění v běžné klinické praxi je limitováno.

Sympatická kožní odpověď

Mezi nejčastěji využívané neurofyziologické testy určené k diagnostice sudomotorické dysfunkce patří sympatická kožní odpověď (Sympathetic Skin Response; SSR). SSR je definována jako přechodná změna elektrického potenciálu kůže, která může být reflexně vyvolána řadou vnitřních či zevních stimulů [93]. Vyvolávajícím zevním podnětem může být např. nadprahová elektrická či magnetická stimulace nebo neočekávaný sluchový podnět. Mezi vnitřní stimuly, které mohou vyvolat přechodnou změnu elektrického potenciálu kůže, patří prudké inspirium nebo úleková reakce. Podkladem změny kožního potenciálu je pohyb iontů zejména přes membránu buněk ekrinních potních žláz [94]. Proto je SSR řazena mezi testy sudomotorických funkcí, i když ve skutečnosti netestuje vlastní potivost. SSR je polysynaptický reflex s variabilní aferentací a společnou eferentní částí sestávající z míšních autonomních neuronů, pre- a postganglionárních sympatických nervových vláken a potní žlázy jako efektoru. Reflex je modifikován suprasegmentálními strukturami, především hypothalamem a retikulární formací horního kmene [93]. SSR tedy může být využívána i k hodnocení funkce spinálního a supraspinálního sympatického systému [95]. Publikované studie shodně potvrzují, že SSR je výbavná u všech zdravých jedinců [96]. Nejspolehlivější abnormitou

SSR při různých typech AD vč. postižení centrálních autonomních drah je nevybavnost (event. snížená výbavnost) odpovědi [10,97,98]. Naopak názory na význam hodnocení amplitud odpovědi a jejich latencí se různí. Při zohlednění výrazné interindividuální variability těchto parametrů a jejich často jen mírné alterace v rámci různých typů AD je jejich hodnocení zatíženo nízkou senzitivitou [99]. U pacientů s klinicky izolovaným syndromem [100], optickou neuritidou [101] a RS [88] bylo zachyceno prodloužení SSR latencí na horních a dolních končetinách. Všechny zmíněné studie jsou však limitovány relativně malým počtem vyšetřených pacientů a uvedené výsledky jsou poněkud kontroverzní vzhledem k tomu, že prodloužení latencí reflektuje především postižení pre- a postgangliových nervových vláken, tedy periferního (a nikoli centrálního) úseku sudomotorických drah [97]. Každopádně je senzitivita SSR v diagnostice autonomních AD porovnání s kardiovaskulárními testy významně nižší [24].

Kvantitativní sudomotorický test

Mezi testy sudomotorických dysfunkcí s vyšší diagnostickou validitou patří kvantitativní sudomotorický test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART) a termoregulační testování potivosti (thermoregulatory sweat testing). Tyto metody jsou prokazatelně senzitivnější než SSR, zároveň však jsou daleko méně dostupné, vyžadují speciální vybavení. Z těchto důvodů jsou využívány zejména k vědeckým účelům [102,103].

Pupilmotorická dysfunkce

Jedním z celkově nejčastějších symptomů RS je optická neuritida, která může být asociována s poruchou pupilmotorických vláken [104]. Dysfunkce těchto vláken se však může vyskytovat i samostatně. Prevalence narušení pupilmotoriky u pacientů s RS se pohybuje v rozmezí 26–60 % [105]. Tato dysfunkce ale pacienty většinou významně neomezuje a je spíše náhodným nálezem v rámci neurologického vyšetření, bez jednoznačné klinické manifestace vnímané pacientem.

U většiny AD narůstá jejich výskyt s dobou trvání RS a stupněm disability. U pupilmotorické dysfunkce však tato závislost prokázána nebyla, a to nejspíše právě v souvislosti se skutečností, že k narušení pupilmotoriky dochází často v rámci optické neuritidy, která může být iniciální manifestací RS [105].

Vyšetření pupilmotorické dysfunkce

Porucha pupilmotorických vláken vede k postižení zornicových reakcí. Pozzessere et al prokázali, že dysfunkce zornicové reakce je u pacientů s RS většinou způsobena sníženým tonem parasymptiku a zvýšeným tonem sympatiku a pravděpodobně odráží postižení v průběhu zrakové dráhy [107]. Zornicové reakce mohou být postiženy v důsledku léze aferentní či eferentní části reflexního oblouku. V případě postižení aferentní části (tedy při lézi zrakové dráhy) je vzhledem k obvykle jednostrannému postižení přínosná klinická zkouška fotoreakce zornic zaměřená na vyšetření tzv. relativního aferentního pupilárního defektu (RAPD, také Gunnova zornice). Toto vyšetření je plně v kompetenci oftalmologů [106,107].

Únava a potíže se spánkem u pacientů s RS

Potíže se spánkem jsou u pacientů s RS relativně časté. V rozsáhlé multicentrické studii je udávalo více než 50 % pacientů s tímto onemocněním [108]. Oka et al prokázali, že poruchy spánku u pacientů s RS přímo souvisí s demyelinizačními lézemi hypothalamu [109]. Mezi nejčastější potíže se spánkem patří problémy s usínáním a udržením spánku [4].

Častější probouzení během spánku může být u pacientů s RS způsobeno také jinými symptomy RS. Jedná se např. o křeče dolních končetin nebo častější močové urgencye během spánku [110]. Spánek může být narušen také vlivem specifické imunomodulační terapie RS (insomnie je např. poměrně častým nežádoucím účinkem terapie interferonem beta 1a a beta 1b) [111]. Tyto potíže vedou k tomu, že spánek je méně kvalitní a může přispívat ke zvýšené únavě během dne [111].

Únava postihuje více než 90 % pacientů s RS. Více než polovinu nemocných s tímto onemocněním únava omezuje v běžných denních aktivitách. Nejméně třetina pacientů jí přikládá největší význam z faktorů ovlivňujících kvalitu jejich života [112].

Příčina nadměrné únavy je multifaktoriální. Jedním ze základních faktorů je primární poškození centrálního nervového systému a dysfunkce imunitního systému. Významný vliv mají také sekundární faktory onemocnění jako bolest, poruchy afektivity, již zmíněné poruchy spánku a nežádoucí účinky farmakoterapie. Nezanedbatelný je

také podíl snížení fyzické kondice u pacientů s motorickou dysfunkcí [112].

Stejně jako postižení spánku i zvýšená únava u pacientů s RS souvisí především s demyelinizačními změnami, které postihují hypothalamus [113]. Jak již bylo uvedeno, podle některých studií má zvýšená únava vztah ke kardiovaskulární dysfunkci u pacientů s RS [18,19].

Diagnostika zvýšené únavy a poruch spánku u pacientů s RS

Při kvantifikaci únavy se v praxi využívají dotazníkové metody. Mezi nejrozšířenější patří stupnice tíže únavy označovaná jako Fatigue Severity Scale (FSS) sestávající z devíti jednoduchých testovacích otázek [114]. Nejuzšívanější multidimenzionální škálou je stupnice vlivu únavy s názvem Fatigue Impact Scale (FIS), kterou tvoří 40 otázek zaměřených na vliv únavy na sociální, kognitivní a fyzickou aktivitu pacienta [115].

K diagnostice spánkové dysfunkce přispívá polysomnografie, která umožní určení spánkového vzorce [4].

Závěr

RS může vést k postižení kterékoli části ANS. Klinická manifestace jednotlivých typů AD je variabilní [4] a její symptomy jsou stále relativně poddiagnostikované. Diagnostika a terapie AD vyžaduje komplexní interdisciplinární přístup, který může přispět k výraznému zlepšení kvality života pacientů s RS.

Seznam použitých zkratk

AD – autonomní dysfunkce
ANS – autonomní nervový systém
ART – metody asistované reprodukce
ASP – autonomní dotazník (Autonomic Symptom Profile)
COMPASS – autonomní dotazník (Composite Autonomic Symptom Score)
DSD – detruzorofinkterová dyssynergie
EDSS – Kurtzkeho škála (Kurtzke Expanded Disability Status Scale)
EKG – elektrokardiografické vyšetření
EMG – elektromyografické vyšetření
FIS – stupnice vlivu únavy (Fatigue Impact Scale)
FSS – stupnice tíže únavy (Fatigue Severity Scale)
GIT – gastrointestinální
HRV – variabilita srdeční frekvence (Heart Rate Variability)
HUT – test na nakloněné rovině (Head Up Tilt test)
KD – kardiální dysfunkce
MEP – motorické evokované potenciály
MUP – potenciály motorických jednotek
POTS – posturální ortostatická tachykardie
QSART – kvantitativní sudomotorický test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test)
RAPD – relativní aferentní pupilární defekt
RS – roztroušená skleróza
SAHRV – spektrální analýza variability srdeční frekvence (Spectral Analysis of Heart Rate Variability)
SD – sexuální dysfunkce
SEP – somatosenzorické evokované potenciály
SSR – sympatická kožní odpověď (Sympathetic Skin Response)

Literatura

- McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;215(2):79–85.
- Thomaides TN, Zoukos Y, Chaudhuri KR, et al. Physiological assessment of aspects of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1993;240(3):139–43.
- Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, et al. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(3):258–63. doi: 10.1016/j.msard.2015.03.007.
- Adamec I, Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(Suppl 1): S73–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.026.
- Gunat DI, Afsar N, Tanridag T, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol* 2002;48(1):1–5.
- Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler* 2001;7(5):327–34.
- Vita G, Fazio MC, Milone S, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci* 1993;120(1):82–6.
- Stenager E, Asbeth NS. Sexual aspect of multiple sclerosis. *Sem Neurol* 1992;12(2):120–4.
- Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol* 2004;115(6):1473–8.
- De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol* 2001;248(4): 297–303.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–52.
- Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, et al. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999;52(3):523–8.
- Sletten DM, Suarez GA, Low PA, et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012;87(12):1196–201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
- Treister R, O'Neil K, Downs HM, et al. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2015;22(7):1124–30. doi: 10.1111/ene.12717.
- Kale N, Magana S, Agaoglu J, et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. *Neurol Int* 2009;1(1):5–10. doi: 10.4081/ni.2009.e5.
- Acevedo AR, Nava C, Arriada N, et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000;101(2):85–8.
- Nasser K, TenVoorde BJ, Adèr HJ, et al. Longitudinal follow-up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;155(1):50–4.
- Keselbrenner L, Akseelrod S, Ahiron A, et al. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin Auton Res* 2000;10(4):169–75.
- Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003;61(6):851–3.
- Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, et al. Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. *Int J Med Sci* 2010;7(1):62–7.
- Sörös P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012;11(2):179–88. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70291-5.
- Juric S, Mismas A, Mihic N, et al. Newly onset sinus bradycardia in context of multiple sclerosis relapse. *Intern Med* 2012;51(9):1121–4.
- Chagnac Y, Martinovits G, Tadmor R, et al. Paroxysmal atrial fibrillation associated with an attack of multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 1986;62(727):385–7.
- Uriel N, Kaluski E, Hendler A, et al. Cardiogenic shock in a young female with multiple sclerosis. *Resuscitation* 2006;70(1):153–7.
- Padley JR, Feneley MP, Hayward CS, et al. Neurocardiogenic pulmonary oedema: initial presentation of multiple sclerosis. *Heart Lung Circ* 2012;21(12):853–5. doi: 10.1016/j.hlc.2012.06.003.
- Bramow S, Faber-Rod JC, Jacobsen C, et al. Fatal neurogenic pulmonary edema in a patient with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(5):711–5. doi: 10.1177/1352458507087848.
- Paty DW, Ebers GC, Hartung HP. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis and treatment guidelines. *Eur J Neurology* 1999;1(1):1–35.
- Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;309(2):75–8.
- Štourač P. Imunomodulační léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní v klinických a zobrazovacích parametrech. *Cesk Slov Neurol N* 2012;75/108(4):404–10.
- Meluzinová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. *Neurol Prax* 2010;11(5):303–7.
- Piňha J. Imunosupresiva v léčbě neurologických onemocnění. *Neurol Prax* 2011;12(6):389–93.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- Budde K, Schumacher RL, Brunkhorst R, et al. First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1073–83.
- Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014;261(2):267–76. doi: 10.1007/s00415-013-7115-8.
- Rossi S, Rocchi C, Studer V, et al. The autonomic balance predicts cardiac responses after the first dose of fingolimod. *Mult Scler* 2015;21(2):206–16. doi: 10.1177/1352458514538885.
- Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. Klinická neurologie – část obecná. Praha: Triton 2008.
- Adamec I, Bach I, Barušić AK, et al. Assessment of prevalence and pathological response to orthostatic provocation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;324(1–2):80–3. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.006.
- Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246(7):578–86.
- Adamec I, Lovric M, Zaper D, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with multiple sclerosis. *Auton Neurosci* 2013;173(2):65–8. doi: 10.1016/j.autneu.2012.11.009.
- Martin CE, Shaver JA, Leon DF, et al. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J Clin Invest* 1974;54(1):104–15.
- Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15(4):855–88.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043–65.

43. Mahovic D, Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2007;38(3):322–5.
44. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2011;111(2):116–20.
45. Brezinova M, Goldenberg Z, Kucera P. Autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis patients. *Bratisl Lek Listy* 2004;105(12):404–7.
46. Frontoni M, Fiorini M, Strano S, et al. Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996;93(4):241–5.
47. Opavsky MA, Martino T, Rabinovitch M, et al. Enhanced ERK-1/2 activation in mice susceptible to coxsackievirus-induced myocarditis. *J Clin Invest* 2002;109(12):1561–9.
48. Vlčková E, Bednařík J, Buršová Š, et al. Spektrální analýza variability srdeční frekvence – normativní data a variabilita metodiky. *Cesk Slov Neurol N* 2010;73/106(4):469–70.
49. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253(1):3–9.
50. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1182–99. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70249-0.
51. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(3):245–50.
52. Metz LM, McGuinness SD, Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axon* 1998;19(4):67–70.
53. Blaivas JG, Bhimani G, Labib KB. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. *J Urol* 1979;122(3):342–7.
54. Podnar S, Vodusek DB. Standardization of anal sphincter electromyography: uniformity of the muscle. *Muscle Nerve* 2000;23(1):12–5.
55. Podnar S, Rodi Z, Lukanovic A, et al. Standardisation of anal sphincter EMG: technique of needle examination. *Muscle Nerve* 1999;22(3):400–3.
56. Thiry AJ, Deltrenne PF. Neurophysiological assessment of the central motor pathway to the external urethral sphincter in man. *Br J Urol* 1989;63(5):515–9.
57. Kadaňka Z jr. Elektrofyziologické vyšetření pánevního dna. *Cesk Slov Neurol N* 2013;76/109(2):155–61.
58. Rodi Z, Vodusek DB, Denislic M. Clinical uro-neurophysiological investigation in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1996;3(6):574–80.
59. Vodusek DB, Zidar J. Perineal motor evoked responses. *Neurologi Urodynamic* 1988;7(1):236–7.
60. Eardley I, Nagendran K, Lecky B, et al. Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis. *Br J Urol* 1991;68(1):81–8.
61. Haldeman S, Bradley WE, Bhatia N. Evoked responses from the pudendal nerve. *J Urol* 1982;128(5):974–80.
62. Bojar M, Mazanec R, Kučera Z. Role neurologa v diagnostice, léčbě a rehabilitaci osob trpících inkontinencí moči (část I). *Neurol Prax* 2006;4(1):212–9.
63. Sau G, Siracusano S, Aiello I, et al. The usefulness of the somatosensory evoked potentials of the pudendal nerve in diagnosis of probable multiple sclerosis. *Spinal Cord* 1999;37(4):258–63.
64. Sau GF, Aiello I, Siracusano S, et al. Pudendal nerve somatosensory evoked potentials in probable multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1997;18(5):289–91.
65. Ertekin C, Reel F. Bulbocavernosus reflex in normal men and in patients with neurogenic bladder and/or impotence. *J Neurol Sci* 1976;28(1):1–15.
66. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology* 1990;98(6):1538–42.
67. Chia YW, Gill KP, Jameson JS, et al. Paradoxical puborectalis contraction is a feature of constipation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(1):31–5.
68. Levinthal DJ, Rahman A, Nusrat S, et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2013;2013:319201. doi: 10.1155/2013/319201.
69. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098–107.
70. Preziosi G, Raptis DA, Raeburn A, et al. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(9):1044–50. doi: 10.1097/MEG.0b013e328361eaf8.
71. Marrie RA, Reider N, Stuve O, et al. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2015;21(3):332–41. doi: 10.1177/1352458514564488.
72. Mlčáková L, Bednařík J, Ošlejšková E, et al. Spektrální analýza variability srdeční frekvence a elektrogastrografie – metody popisující funkce autonomního nervového systému. *Cesk Slov Neurol N* 2008;71/104(5):621–22.
73. Riezzo G, Russo F, Indrio F. Electrogastrography in adults and children: the strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. *Biomed Res Int* 2013;2013:282757. doi: 10.1155/2013/282757.
74. Chang J, Rayner CK, Jones KL, et al. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):46–57. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06573.x.
75. El-Maghraby TA, Shalaby NM, Al-Tawdy MH, et al. Gastric motility dysfunction in patients with multiple sclerosis assessed by gastric emptying scintigraphy. *Can J Gastroenterol* 2005;9(1):141–5.
76. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2001;187(1–2):1–5.
77. Šrotová I, Črha I, Vlčková E, et al. Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba. *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/11(6):655–60.
78. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire – revalidation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler* 2013;19(9):1197–203. doi: 10.1177/1352458512471876.
79. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998;339(5):285–91.
80. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, et al. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med* 1989;226(4):241–4.
81. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A, et al. High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2001;22(4):248–50.
82. Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, et al. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl* 2012;14(1):61–8. doi: 10.1038/aja.2011.70.
83. Cocco E, Sardu C, Gallo P, et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 2008;14(9):1225–33. doi: 10.1177/1352458508094882.
84. Cavalla P, Rovei V, Masera S, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* 2006;27(4):231–9.
85. Zivadinov R, Zorzon M, Locatelli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a MRI, neurophysiological and urodynamic study. *J Neurol Sci* 2003;210(1–2):73–6.
86. Ghezzi A, Malvestiti GM, Baldini S, et al. Erectile impotence in multiple sclerosis: a neurophysiological study. *J Neurol* 1995;242(3):123–6.
87. Yang CC, Bowen JR, Kraft GH, et al. Cortical evoked potentials of the dorsal nerve of the clitoris and female sexual dysfunction in multiple sclerosis. *J Urol* 2000;164(6):2010–3.
88. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Sympathetic skin responses in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2008;118(4):226–31.
89. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Sweating impairment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2009;120(5):358–63. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01164.x.
90. Noronha MJ, Vas CJ, Aziz H. Autonomic dysfunction (sweating responses) in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31(1):19–22.
91. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995;129(1):1–8.
92. Davis SL, Wilson TE, Vener JM, et al. Pilocarpine-induced sweat gland function in individuals with multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1985;98(5):1740–4.
93. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, et al. Sympathetic skin response – a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(5):536–42.
94. Wang GH. The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. *Am J Phys Med* 1957;36(5):295–320.
95. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009;19(2):79–87. doi: 10.1007/s10286-008-0506-8.
96. Vlčková E, Šrotová I, Bednařík J. Sympatická kožní odpověď v diagnostice neuropatie tenkých vláken. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112(1):52–60.
97. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52(1):277–82.
98. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985;67(2):239–51.
99. Vinik AI, Nevoret M, Casellini C, et al. Neurovascular function and sudorimetry in health and disease. *Curr Diab Rep* 2013;13(4):517–32. doi: 10.1007/s11892-013-0392-x.
100. Aghamallai V, Harichian MH, Modabbernia A, et al. Sympathetic skin response (SSR) in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a case-control study. *Neurophysiol Clin* 2011;41(4):161–71. doi: 10.1016/j.neucli.2011.08.003.
101. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Sudomotor dysfunction in patients with optic neuritis. *Clin Auton Res* 2010;20(3):199–204. doi: 10.1007/s10286-009-0052-z.
102. Pintér A, Cseh D, Sárközi A, et al. Autonomic dysregulation in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2015;16(8):16920–52. doi: 10.3390/ijms160816920.
103. Crnošija L, Adamec I, Lovrić M, et al. Autonomic dysfunction in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016;127(1):864–9. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.010.
104. Blazek P, Davis SL, Greenberg BM, et al. Objective characterization of the relative afferent pupillary defect in MS. *J Neurol Sci* 2012;323(1–2):193–200. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.015.
105. Surakka J, Ruutinen J, Romberg A, et al. Pupillary function in early multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 2008;18(3):150–4. doi: 10.1007/s10286-008-0471-2.

- 106.** Ampapová M, Ampapa R. Optická neuritida a roztroušená skleróza. *Klin Farmakol Farm* 2013;27(2):75–9.
- 107.** Pozzessere G, Rossi P, Valle E, et al. Autonomic involvement in multiple sclerosis: a pupillometric study. *Clin Auton Res* 1997;7(6):315–9.
- 108.** Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, et al. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(8):1127–30. doi: 10.1177/1352458508092807.
- 109.** Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, et al. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251(7):885–6.
- 110.** Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, et al. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994;34(6):320–3.
- 111.** Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2005;25(1):64–8.
- 112.** Vališ M, Taláb R, Masopust J. Únava u roztroušené sklerózy mozkomíšní a možnosti jejího ovlivnění. *Neurol Prax* 2005;1(1):40–1.
- 113.** Zellini F, Niepel G, Tench CR, et al. Hypothalamic involvement assessed by T1 relaxation time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(12):1442–9. doi: 10.1177/1352458509350306.
- 114.** Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121–3.
- 115.** Kos D, Kerckhofs E, Ketelaer P, et al. Self-report assessment of fatigue in multiple sclerosis: A critical evaluation. *Occupational Therapy in Health Care* 2004;17(3–4):45–62.

Flašarová S, Šrotová I, Hladíková M, Petrášová M. Roztroušená skleróza a menstruační cyklus. Cesk Slov Neurol N. 2024;87(5). 317-321.

doi:10.48095/cccsnn2024317

Korespondenční autor: Iva Šrotová

Tato souhrnná práce přináší popis vztahu mezi roztroušenou sklerózou (RS) a fyziologickými hormonálními fluktuacemi během menstruačního cyklu. Téma je významné zejména proto, že RS postihuje převážně ženy v reprodukčním věku, u nichž k takovému kolísání typicky dochází. Současně platí, že pacientky v současné době (m.j.díky aktuálním léčebným možnostem a snaze docílit konceptu NEDA, tedy no evidence of disease activity) velmi citlivě vnímají dokonce i drobné kolísání svých symptomů, které však zdaleka nesplňuje kritéria pro relaps onemocnění, jehož se pacientky obávají. Nejčastěji se jedná o subjektivně vnímané symptomy (např. únavu, závratě, bolest či parestezie dolních končetin).

Cílem textu je proto upozornit na možnost fluktuace symptomů podmíněnou hormonálními změnami. Text se snaží zasadit problematiku do širšího kontextu neuroendokrinní regulace a rozebírá, že podobné perimenstruační fluktuace jsou popisovány i u dalších neurologických onemocnění (migrény, epilepsie).

Prakticky orientovaná část se věnuje individualizovanému sledování symptomů v čase a následnou edukaci pacientek v copingových strategiích.

Souhrnně se referát snaží poukázat na to, že menstruační cyklus má u části pacientek s RS vliv na jejich subjektivně vnímané potíže a je možné na základě toho plánovat aktivity, rehabilitaci i symptomatickou terapii, a tím přispět ke zlepšení kvality života pacientek.

Roztroušená skleróza a menstruační cyklus

Multiple sclerosis and the menstrual cycle

Souhrn

Roztroušená skleróza patří mezi chronická autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému s prvky neurodegenerace. Onemocnění postihuje mladé dospělé ve věku 20–40 let a je častější u žen. V současné době je velmi dobře a podrobně zmapován její průběh, ať už se jedná o relaps remitentní, nebo primárně progresivní formu RS, a pomocí vysoce efektivní terapie se snažíme onemocnění maximálně terapeuticky ovlivnit. I v případech, kdy jsou pacienti nebo pacientky klinicky i radiologicky stabilní, mohou pociťovat určité drobné kolísání jejich zdravotního stavu, především přechodné zhoršení subjektivně vnímaných příznaků, jako jsou např. únava nebo závrať. Jedním z faktorů, které mohou v malé míře ovlivnit stav pacientek s RS, je i menstruační cyklus. V uvedeném přehledném referátu se budeme věnovat právě tomu, jak menstruační cyklus může ovlivnit RS, a na druhou stranu i tomu, jaký vliv má na menstruační cyklus RS.

Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune, inflammatory, and neurodegenerative disease of the central nervous system. MS typically affects young adults between the ages of 20 and 40 years and the disease is more prevalent among women. The course of MS, whether relapsing-remitting or primary progressive, is now well and extensively mapped. With the use of highly effective therapies, we try to influence the disease as therapeutically as possible. Even in cases when patients are clinically and radiologically stable, may still experience some minor fluctuations in their health status, especially transient worsening of subjectively perceived symptoms, such as fatigue or dizziness. One of the factors that may affect the condition of MS patients to a small extent is the menstrual cycle. In this review paper, we will discuss how the menstrual cycle can affect MS, and on the other hand, how MS affects the menstrual cycle.

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

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

S. Flašarová¹, I. Šrotová^{1,2},
M. Hladíková^{1,2}, M. Petrášová^{1,2}

¹ Neurologická klinika FN Brno

² LF MU, Brno



MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: srotova.iva@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 25. 5. 2024

Přijato do tisku: 2. 10. 2024

Klíčová slova

roztroušená skleróza – menstruační cyklus

Key words

multiple sclerosis – menstrual cycle

Úvod

Roztroušená skleróza patří mezi nejčastějších neurologická onemocnění, které postihuje mladé dospělé mezi 20.–40. rokem, s vyšší incidencí u žen, a to v poměru 3 : 1 [1].

V tomto období u žen dochází k fyziologickým výkyvům pohlavních hormonů, jednak vlivem případného těhotenství a kojení, ale také vlivem mírných hormonálních změn, které probíhají pravidelně během menstruačního cyklu. To, jak hormonální změny ovlivňují těhotenství a následné poporodní období, bylo důsledně zmapováno [2–5]

V poslední době se terapie RS velmi významně posunula a s využitím tzv. vysoce efektivní terapie (high-efficacy treatments; HET) se snažíme nejen o klinickou, ale i radiologickou stabilitu onemocnění (udržení konceptu NEDA – no evidence of disease activity). Přesto občas u pacientů dochází k drobnému kolísání příznaků, které mohou být způsobeny např. nadměrnou psychickou nebo fyzickou aktivitou, souběžně probíhající nemocí či menstruačním cyklem [6].

Cílem uvedeného přehledného referátu je zaměřit se na to, jak RS ovlivňuje men-

struační cyklus, a také na to, jak hormonální výkyvy během menstruace mohou ovlivnit symptomy RS.

Menstruace

Reprodukční systém ženy na rozdíl od muže vykazuje pravidelné cyklické změny, které lze považovat za periodickou přípravu na těhotenství a oplodnění. Jedná se o menstruační cyklus a jeho nejvýraznějším rysem je periodické vaginální krvácení, během kterého dochází k vylučování děložní sliznice (menstruace). Délka cyklu je u zdravých žen přibližně 28 dní od začátku jedné

menstruace do začátku další. Začíná v pubertě, v rozmezí od 10 do 16 let (průměr 12,4 let), a končí v menopauze v průměrném věku 51 let [6].

Menstruační cyklus se konvenčně dělí na dvě fáze, folikulární a luteální, po nichž následuje menstruační krvácení. Během folikulární fáze hladina estrogenů postupně stoupá, dokud sekrece luteinizačního hormonu (LH) z hypofýzy nevyvolá ovulaci. Pokud během následujících 24 h po ovulaci nedojde k oplodnění, hladina estrogenů opět klesne. LH také vyvolává přeměnu granulózních buněk ovarii z buněk konvertujících androgeny na buňky produkující progesteron, což vede ke zvýšení hladiny progesteronu v průběhu luteální fáze. Pokud nedojde k implantaci, hladiny progesteronu po 14 dnech klesnou a dojde k menstruačnímu krvácení [6].

Mírné ovlivnění symptomů RS v průběhu menstruačního cyklu může probíhat v několika rovinách, a to jednak na imunologickém podkladě, a jednak dalšími mechanismy, jako jsou regulace exprese receptorů, modulace svalové kontrakce a ovlivněním behaviorálních aspektů [7].

Vliv menstruačního cyklu na imunitní systém

Vliv menstruačního cyklu na imunitní systém i jeho vliv na průběh autoimunitních onemocnění (např. revmatoidní artritidy) byl popsán v přehledové studii autorů Oertelt-Prigione et al. z roku 2011 [8].

Menstruační cyklus může přímo ovlivňovat nejen počet imunitních buněk, ale může modulovat i jejich aktivitu v průběhu 4týdenního cyklu.

Období s vysokými hladinami estrogenů (první polovina cyklu) se zdají být protektivní, protože vedou k protizánětlivé reakci tím, že inhibují tvorbu a signalizaci prozánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor alpha [TNF α], interleukiny [IL-1 a IL-6]), inhibují natural killer (NK) buňky a indukují expresi protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10). Naopak nižší hladina estrogenů a vyšší hladina progesteronu v druhé polovině cyklu stimulují TNF- α , IFN- γ , IL-1 a aktivitu NK buněk, což může podporovat prozánětlivé prostředí [8].

Vliv menstruačního cyklu na neurologická onemocnění

Roztroušená skleróza nepatří mezi jediná neurologická onemocnění, u kterých může dojít ke kolísání příznaků v rámci menstruace.

Tématu vlivu menstruačního cyklu na neurologická onemocnění se komplexně věnují přehledové studie autorů Roeder et al. 2021 [9] a Migdalia et al. 2022 [10]. Ze závěrů studií vyplývá, že steroidní hormony ovaria (estrogen a progesteron) mají vliv i na fungování CNS, což může ovlivnit náchylnost, závažnost a průběh mnoha neurologických onemocnění [9,10].

Menstruační cyklus je řízen v rámci osy hypotalamus-hypofýza-ovaria. Gonadotropin uvolňující hormon hypotalamu podporuje uvolňování folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a LH z přední hypofýzy. FSH a LH působí na vaječníky a stimulují uvolňování estrogenu a progesteronu, které působí zpětnou vazbou na hypofýzu [11].

Příkladem může být předmenstruační pokles estrogenů, který může vyvolat záchvaty migrény v důsledku estrogenních účinků na prostaglandinovou, serotoninergní, dopaminergní a aktivitu CGRP (calcitonin gene-related peptide). Migréna je během menstruace přítomna až u 22 % migreniček. Záchvaty migrény během menstruace bývají oproti záchvatům mimo menstruaci častěji bez aury a mohou být závažnější, bolestivější, více invalidizující, vyvolávající nevolnost, déle trvající a bývají častěji spojené i s alodynií [11].

U záchvatovitých onemocnění typu epilepsie mohou pokles progesteronu v premenstruačním období a zvýšený poměr estrogenu k progesteronu v periovulační a luteální fázi zvyšovat predispozici k záchvatové aktivitě. Progesteron tedy působí do určité míry protizáchvatově zvýšením GABAergní aktivity, zatímco estrogen může být potenciálně epileptogenní prostřednictvím ovlivnění glutamatergních drah [12].

Symptomy Parkinsonovy nemoci a dystonie se také mohou perimenstruálně zhoršovat v důsledku vlivu estrogenů na dopaminergní aktivitu [13].

V současné době je velmi diskutovaná hormonální terapie jako potenciální součást komplexní léčby u pacientek s některými neurologickými onemocněními (např. migrénami vázanými na menstruační cyklus nebo katamenialní epilepsii). Závěry studií jsou však zatím poměrně rozdílné a dosud z nich nevyplývají jasná doporučení pro klinickou praxi [14,15].

Vliv menstruace na RS

Výsledky studií, které se v minulosti zabývaly vlivem menstruace na RS, jsou nejednoznačné. Jednou z nich je i studie autorů

Zorgdrager et al. z roku 2002, která prospektivně sledovala 56 pacientek s relaps-remitentní RS. Vyplývá z ní, že zhruba u 45 % pacientek dochází před menstruací k mírnému zhoršení příznaků RS a naopak k jejich opětovnému zlepšení se začátkem menstruačního krvácení [16]. Pacientky byly po dobu 2 let pravidelně sledovány nejen klinicky, ale i pomocí souhrnných dotazníků. V průměru 3 dny před menstruací pociťovaly pacientky zhoršení motorických (30 %) a senzitivních (13 %) symptomů, zhoršení rovnováhy (12 %), zraku (10 %) a sfinkterových dysfunkcí (7 %) [16].

Oproti tomu pozdější studie autorů Holmqvist et al. z roku 2009 vliv menstruace na symptomy RS nepotvrdila [17]. V rámci této prospektivní studie bylo požádáno 63 žen s RS, které měly pravidelný spontánní menstruační cyklus nebo užívaly kombinovanou perorální antikoncepci, aby každý den během tří cyklů hodnotily své příznaky RS. Skóre příznaků bylo analyzováno ve vztahu k různým fázím spontánního menstruačního cyklu nebo cyklu řízeného antikoncepcí. Studie prokázala zhoršení příznaků RS u žen užívajících kombinovanou perorální antikoncepci během 7denního intervalu bez užívání antikoncepce, tedy v období menstruačního krvácení. Výsledky studie nepotvrdily žádné významné rozdíly ve skóre symptomů mezi jednotlivými fázemi menstruačního cyklu u žen, které kombinovanou hormonální antikoncepci neužívaly [17].

Během menstruačního cyklu fyziologicky fluktuuje tělesná teplota. Vlivem progesteronu, který se uvolňuje po ovulaci ze žlutého tělíska, dochází k mírnému zvýšení bazální tělesné teploty (v průměru o 0,5–1,0 °C) po dobu luteální fáze oproti předchozí fázi folikulární [18].

U pacientů s RS je často (60–80 % případů) popisována tzv. „intolerance tepla“ (heat intolerance), v rámci níž může zvýšení tělesné teploty (ať už z endogenních, nebo exogenních příčin) o pouhých ~0,5 °C vyvolat dočasné zhoršení příznaků RS [18].

To, jak zvýšení tělesné teploty během menstruace může ovlivnit symptomy RS, sledovala studie autorů Wingerchuk et al. z roku 2006. Popisuje 3 ženy s relaps-remitentní RS, u kterých se pravidelně v premenstruačním období objevovalo zhoršení symptomů RS, především zhoršující se únava, parestezie končetin a častější močení. Toto zhoršení bylo dáváno do souvislosti právě s mírným zvýšením tělesné teploty (v průměru o 0,5 °C) v předmenstruační

(luteální) fázi oproti fázi menstruační a folikulární [19]. Tato studie zahrnovala i vyšetření mozku MR vč. aplikace kontrastní látky v různých fázích cyklu. Nález na MR byl stacionární, objektivní nález hodnocený pomocí Kurtzkeho rozšířené stupnice stavu invalidity byl také stacionární a pouze měření rychlosti chůze pomocí testu Timed 25-Foot Walk (T25FW) vykazoval mírné zhoršení (průměrně o 1,1 s) ve fázi luteální oproti folikulární [19].

V roce 2020 byly publikovány 2 práce, které na malém souboru 14 žen s RS popisovaly vliv menstruačního cyklu na úzkost, bolest, únavu [20] a dále na polohocitu, rovnováhu a duální motorické úkoly [21] u pacientek s RS. Studie prokázaly rozdíly ve vnímání bolesti a polohocitu v časně folikulární fázi a luteální fázi a současně také vztah mezi bolestí a výkonem v motorickém duálním úkolu v časně folikulární fázi. Vzhledem k nízkému počtu účastnic z nich ale nelze vyvodit jasné závěry a spíše se jedná o zamyšlení, zda v rámci fyzioterapie pacientek s RS nevztít v potaz i fázi menstruačního cyklu.

V roce 2023 byla publikována prospektivní pilotní studie, která měla za cíl popsat, zda se v závislosti na fázi menstruačního cyklu mění symptomy RS a zda kolísání těchto příznaků ovlivňuje užívání orální antikoncepce. V rámci studie bylo sledováno 47 pacientek během 6 měsíců. Závažnost symptomů RS se u účastnic s endogenním cyklem jednoznačně neměnila v závislosti na menstruačním cyklu. Únava a každodenní potíže však byly u účastnic užívajících kontinuální orální antikoncepci méně variabilní než u pacientek užívajících cyklickou antikoncepci nebo u pacientek s RS, které antikoncepci neužívaly [22].

Dosud pouze jedna publikovaná studie se zabývala vlivem menstruačního cyklu na laboratorní parametry. Studie srovnávala hladiny leukocytů u 41 pacientek s RS na terapii fingolimodem v porovnání s 33 zdravými kontrolami. Výsledky ukázaly, že u pacientek s relaps-remitentní RS léčených fingolimodem došlo ke snížení celkové hladiny leukocytů, neutrofilů a lymfocytů, ale tyto změny nesouvisely s fází menstruačního cyklu. Hladiny leukocytů u zdravých jedinců byly významně nižší v proliferační fázi než v ostatních fázích menstruačního cyklu. Výsledky ukázaly, že menstruační cyklus nemá vliv na hladiny lymfocytů u pacientek s RS léčených fingolimodem, a stanovení hladin lymfocytů tudíž lze provádět v kterékoli fázi menstruačního cyklu [23].

Vliv RS na menstruační cyklus

Menstruační cyklus začíná u žen v období od 10 do 16 let (průměr 12,4 let). Víme, že RS je častější u žen než u mužů. To však platí pouze v případě, že se první symptomy RS objeví až po 12. roce života (poměr žen a mužů s RS se vznikem v dětství do 12 let je 1,2 : 1), což poukazuje na klíčovou roli hormonálních změn, které se objevují s nástupem puberty a začátkem menstruačního cyklu [24].

Biologická podstata vlivu puberty na riziko rozvoje RS však dosud nebyla zcela objasněna. Hormonální změny tedy mohou ovlivnit vznik RS. Kromě toho je známo, že v pubertě dochází také k podstatným maturationálním změnám mozku, jako je zvětšení objemu bílé a šedé hmoty, což také může hrát důležitou roli v neurologické modulaci. Navíc se zdá, že puberta je klíčovým obdobím, kdy se mohou vlivem rychlých vývojových změn projevit některé dobře známé rizikové faktory RS, jako jsou nadváha, nedostatek vitamínu D a infekce virem Epstein-Barrové. V neposlední řadě je také pravděpodobné, že metabolické faktory, jako jsou výživa v dětství a změny střevního mikrobiomu, mohou vést k časnější menarché a změněné imunologické modulaci, čímž by přispěly k riziku rozvoje RS [24].

Výsledky epidemiologických studií, které se zabývaly vztahem začátku menstruačního cyklu a rozvojem RS, jsou poměrně rozporuplné. Ačkoli některé studie spojují dřívější věk při menarché se zvýšeným rizikem RS [25–27], jiné tuto souvislost nepotvrdily [28,29].

Na základě populační studie případů a kontrol v Izraeli, která zahrnovala 241 pacientů a 964 kontrol, bylo zjištěno, že u žen s RS je signifikantně kratší vlastní menstruace (délka menstruace obvykle trvá asi 3–5 dní) oproti zdravým kontrolám. Rozdíly v průměrné délce menstruačního cyklu ale porovnávat nebyly [30].

Zajímavé výsledky přinesla multicentrická retrospektivní studie, která proběhla v letech 2015–2016. Z uvedené studie vyplývá, že po zjištění diagnózy RS se pacientkám zvýšila (z 21 na 40 %) nepravidelnost menstruačního krvácení [31]. Do doby zjištění diagnózy měly tyto ženy menstruaci stejně frekventní jako zdravé kontroly. Jako vysvětlení se může nabízet obecná souvislost mezi depresivními symptomy a nepravidelným menstruačním cyklem, protože u řady pacientek s nově diagnostikovanou RS se depresivní nebo úzkostné symptomy objevují

častěji (jejich prevalence je 2–3× častější než v běžné populaci) [32].

Premenstruační syndrom (PMS) zahrnuje klinicky významné somatické a psychické projevy během luteální fáze menstruačního cyklu, které vedou k výrazným potížím a zhoršení funkčních schopností. Tyto příznaky odeznívají během několika dnů po nástupu menstruace. Celková prevalence žen v reprodukčním věku postižených PMS celosvětově činí 47,8 %. Z toho přibližně 20 % žen má natolik závažné příznaky, že narušují jejich každodenní aktivity, a ostatní mají mírné až středně závažné příznaky. Mezi příznaky PMS patří změny chuti k jídlu, přibývání na váze, bolesti břicha, bolesti zad, bolesti v kříži, bolesti hlavy, otoky a citlivost prsou, nevolnost, zácpa, úzkost, podrážděnost, hněv, únava, neklid, změny nálad a pláč [33].

Ze studie autorů Mirmosayyeb et al. z roku 2018 vyplývá, že pacientky s RS referovaly také více premenstruačních symptomů (např. citlivost prsou, bolest hlavy, akné, zvýšenou bolest končetin, citlivost podbřišku, únavu, zhoršenou náladu, napětí, hněv, preferování samoty, nízké sebehodnocení) před, během i po menstruaci oproti zdravým kontrolám [31]. Ačkoli se zdá, že RS může mít vliv na perimenstruační příznaky, je třeba vzít v úvahu, že některé perimenstruační příznaky jsou s RS vzájemně provázané, což může být příčinou vyšší frekvence výskytu těchto symptomů u pacientek s RS. Mezi tyto příznaky patří slabost, únava, snížená schopnost pohybu, úzkost a další [31]. PMS mohou také zhoršovat deprese a úzkosti, které jsou u pacientek s RS častější než v běžné populaci.

Velmi účinnou farmakologickou terapií PMS jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a/nebo nasazení hormonální antikoncepce. Nefarmakologická léčba zahrnuje aerobní cvičení, konzumaci komplexních sacharidů a časté jídlo, relaxační trénink, pravidelný spánek a kognitivně-behaviorální terapii [32–34].

Užívání hormonální antikoncepce u pacientek s RS

Řada pacientek s RS dlouhodobě užívá určitý typ hormonální antikoncepce.

Při léčbě RS některými imunomodulačními léky je obecně antikoncepce ženám ve fertilním věku dokonce jasně doporučena (např. fingolimod, ponesimod, ozanimod, te-riflunomid, cladribin) a současně je užívání antikoncepce vhodné i k časování gravidity do období klinické stabilizace onemocnění.

Podrobnější doporučení ohledně užívání hormonální antikoncepce právě u žen s RS byla vytvořena dle rozsáhlé přehledové studie z roku 2017. Ze studie vyplývá, že většina antikoncepčních metod se na základě současných důkazů jeví pro ženy s RS jako bezpečná. Jediným omezením je užívání kombinované hormonální antikoncepce u pacientek s RS s pokročilým stupněm disability, který je spojený s dlouhodobou imobilitou, a to z důvodu obav z možného žilního tromboembolizmu [35].

Užívání hormonální antikoncepce může být pro pacientky vhodné nejen z důvodů snížení příznaků PMS, ale také z důvodu úpravy nepravidelnosti menstruačního cyklu [36].

Menopauza a RS

Odhaduje se, že 30 % současné populace s RS tvoří ženy v období kolem menopauzy nebo po ní.

Menopauza zahrnuje množství fyziologických změn, které postihují ženy s RS v oblasti reprodukční, imunologické a neurologické.

Menopauza u žen s RS, stejně jako u zdravých žen, začíná kolem 51. roku a má po gynekologické stránce také stejný průběh. Menopauzou a jejím vlivem na RS se podrobně zabývá publikace Zapletalové et al. 2022. Základní doporučení jsou pak shrnuta v Klinických doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu RS a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, verze 3.0 [3,37].

V podstatě lze říci, že přirozený průběh menopauzy u žen s RS je často spojen s progresí neurologického nálezu.

Management farmakologické terapie symptomů menopauzy u ženy s RS zahrnuje včasné zahájení podávání hormonální substituce, z nefarmakologických intervencí jsou vhodné pravidelná fyzická aktivita a psychologická podpora [38].

Závěr

V uvedeném přehledném referátu jsme se pokusily shrnout aktuálně dostupné informace, které se týkají problematiky RS a menstruace.

Pokud pacientky pozorují pravidelné fluktuující přechodné zhoršení symptomů RS, je vhodné jim doporučit, aby si samy všimly, kdy jsou jejich potíže výraznější a kdy je naopak skoro nebo vůbec nevímají. V rámci tohoto postupu si pacientky samy často uvědomí souvislost těchto potíží s menstruačním cyklem.

Pokud tomu tak skutečně bude, je vhodné se cíleně zaměřit na copingové strategie, které pacientce mohou pomoci. Jedná se především o plánování náročnějších úkolů a aktivit do fáze cyklu, kdy pacientky nepociťují zhoršení symptomů, dále jsou vhodné zdravá strava, pravidelná aerobní aktivita a dostatek spánku.

Při nedostatečné efektivitě nefarmakologických postupů je možné nasazení farmakologické terapie (např. antidepresivní medicíny nebo hormonální antikoncepce).

Konflikt zájmů

Autorky deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Romero-Parra N et al. Response to physical activity of females with multiple sclerosis throughout the menstrual cycle: a protocol for a randomised crossover trial (EMMA Project). *BMJ Open Sport Exerc Med* 2023; 9(4): e001797. doi: 10.1136/bmjsem-2023-001797.
2. Hradílek P, Meluzínová E, Kovářová I. Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114(6): 647–652. doi: 10.14735/amcsnn2018647.
3. Zapletalová O. Vliv stárnutí na průběh roztroušené sklerózy u žen v klimakteriu a menopauze. *Neurol Praxi* 2022; 23(4): 319–322.
4. Hanulíková P, Mardešić T. Roztroušená skleróza a těhotenství z pohledu gynekologa – možnosti asistované reprodukce. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(2): 155–159. doi: 10.14735/amcsnn2019155.
5. Vukusic S, Michel L, Leguy S et al. Pregnancy with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2021; 177(3): 180–194. doi: 10.1016/j.neurol.2020.05.005.
6. Mirmosayyeb O, Badihian S, Manouchehri N et al. The interplay of multiple sclerosis and menstrual cycle: which one affects the other one? *Mult Scler Relat Disord* 2018; 21: 46–50. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.020.
7. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(4): 392–402. doi: 10.1177/1352458512452331.
8. Oertelt-Prigione S. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev* 2012; 11(6–7): A486–A492. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.023.
9. Roeder HJ, Leira EC. Effects of the menstrual cycle on neurological disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21(7): 34. doi: 10.1007/s11910-021-01115-0.
10. Midaglia L, Otero S, Baró F et al. Menopause and multiple sclerosis: influence on prognosis and role of disease-modifying drugs and hormonal replacement therapy. *Mult Scler J* 2022; 28(2): 173–182. doi: 10.1177/1352458520952022.
11. Vetvik KG, Benth JS, MacGregor EA et al. Menstrual versus non-menstrual attacks of migraine without aura in women with and without menstrual migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(14): 1261–1268. doi: 10.1177/0333102415575723.
12. Kumar D, Iltaf S Sr, Umer A et al. The frequency of catamenial epilepsy in female epileptic patients of reproductive age group presented to the tertiary care hospital. *Cureus* 2020; 12(11): e11635. doi: 10.7759/cureus.11635.
13. Song YJ, Li SR, Li XW et al. The effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and Parkinson's disease in postmenopausal women:

a meta-analysis. *Front Neurosci* 2020; 14: 157. doi: 10.3389/fnins.2020.00157.

14. Nierenburg HC, Ailani J, Malloy M et al. Systematic review of preventive and acute treatment of menstrual migraine. *Headache* 2015; 55(8): 1052–1071. doi: 10.1111/head.12640.

15. Valencia-Sanchez C, Crepeau AZ, Hoerth MT et al. Is adjunctive progesterone effective in reducing seizure frequency in patients with intractable catamenial epilepsy? A critically appraised topic. *Neurologist* 2018; 23(3): 108–112. doi: 10.1097/NRL.0000000000000167.

16. Zorndrager A, De Keyser J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 149(1): 95–97. doi: 10.1016/s0022-510x(97)05396-3.

17. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM et al. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to cyclical hormone changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14(5): 365–370. doi: 10.3109/13625180903137329.

18. Steward K, Raja A. Physiology, ovulation and basal body temperature. *StatPearls: Treasure Island* 2023.

19. Wingerchuk DM, Rodriguez M. Premenstrual multiple sclerosis pseudoexacerbations: role of body temperature and prevention with aspirin. *Arch Neurol* 2006; 63(7): 1005–1008. doi: 10.1001/archneur.63.7.1005.

20. Ateş Y, Ünlüer NÖ. The relationship of pain, anxiety, and fatigue with knee position sense, balance, and dual task performance during menstrual cycle in females with multiple sclerosis. *Somatosens Mot Res* 2020; 37(4): 307–312. doi: 10.1080/08990220.2020.1828057.

21. Ateş Y, Ünlüer NÖ. An investigation of knee position sense, balance, and dual task performance in different phases of menstrual cycle in females with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44: 102235. doi: 10.1016/j.msard.2020.102235.

22. Taylor H, Alhasan S, Saleem M et al. Influence of menstrual cycle and hormonal contraceptive use on MS symptom fluctuations: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 77: 104864. doi: 10.1016/j.msard.2023.104864.

23. Ekmekyapar T, Özcan C, Ciftci O. Relationships of total leukocyte, neutrophil and lymphocyte levels with the menstrual cycle in patients receiving fingolimod treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(1): 447–454. doi: 10.26355/eurrev_202101_24413.

24. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(5): 520–526. doi: 10.1177/1352458513519181.

25. Nielsen NM, Harpsøe M, Simonsen J et al. Age at menarche and risk of multiple sclerosis: a prospective cohort study based on the Danish national birth cohort. *Am J Epidemiol* 2017; 185(8): 712–719. doi: 10.1093/aje/kww160.

26. Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuolo M et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol* 2009; 16(3): 342–347. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02431.

27. Berr C, Puel J, Clanet M et al. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrénées, France. *Acta Neurol Scand* 1989; 80(1): 46–50. doi: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb03841.x.

28. Operskalski EA, Visscher BR, Malmgren RM et al. A case-control study of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39(6): 825–829. doi: 10.1212/wnl.39.6.825.

29. Jiang X, Olsson T, Alfredsson L. Age at menarche and risk of multiple sclerosis: current progress from epidemiological investigations. *Front Immunol* 2018; 9: 2600. doi: 10.3389/fimmu.2018.02600.

30. Antonovsky A, Leibowitz U, Medalie JM et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30(1): 1–6.

31. Mirmosayyeb O, Badihian S, Manouchehri N et al. The interplay of multiple sclerosis and menstrual cycle: which one affects the other one? *Mult Scler Relat Disord* 2018; 21: 46–50. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.020.

32. Nilni YI, Rasmusson AM, Paul EL et al. The impact of the menstrual cycle and underlying hormones in anxiety and PTSD: what do we know and where do we go from here? *Curr Psychiatry Rep* 2021; 23(2): 8. doi: 10.1007/s11920-020-01221-9.

33. Takeda T. Premenstrual disorders: premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(2): 510–518. doi: 10.1111/jog.15484.

34. Sundström-Poromaa I, Bixo M, Björn I et al. Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of

premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000; 21(4): 205–211. doi: 10.3109/01674820009085589.

35. Bove R, Rankin K, Chua AS et al. Oral contraceptives and MS disease activity in a contemporary real-world cohort. *Mult Scler* 2018; 24(2): 227–230. doi: 10.1177/1352458517692420.

36. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S et al. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(5): 1311–1319. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.012.

37. Kubala Havrdová E. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuro-mylitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. [online]. Dostupné z: https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2023/12/standard_rs_a_nmosd_2023_v13.pdf.

38. Bove R, Okai A, Houtchens M et al. Effects of menopause in women with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Front Neurol* 2021; 12: 554375. doi: 10.3389/fneur.2021.554375.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti

Platinový partner



Zlatý partner



Stříbrní partneři

abbvie



Bronzový partner



Partneři tematické sekce CzechNeurOnline



Partner mobilní aplikace



Mekiňová L, Šrotová I, Hanáková P, Danhofer P, Hudeček R, Jeřeta M. Assisted Reproduction Therapy in Patients with Multiple Sclerosis: Narrative Review and Practical Recommendations. Healthcare (Basel). 2025;13(23):3155. doi:10.3390/healthcare13233155

Práce přináší multioborový pohled na vztah mezi metodami asistované reprodukce a rizikem rozvoje či ovlivnění průběhu roztroušené sklerózy.

Její hlavní přínos spočívá v tom, že na základě současných dostupné evidence potvrzuje bezpečnost a efektivitu metod asistované reprodukce u žen s RS.

Práce přináší komplexní pohled na dosud publikované studie, a to jednak z pohledu gynekologa z centra pro asistovanou reprodukci, a dále neurologa, dětského neurologa a embryologa. Součástí práce jsou i praktická doporučení, která vychází ze zkušeností daných lékařů, a jejich propojení, které by mělo vést k individuálnímu přístupu k pacientkám s RS, které plánují a/nebo podstupují metody umělého oplodnění.

Review

Assisted Reproduction Therapy in Patients with Multiple Sclerosis: Narrative Review and Practical Recommendations

Lenka Mekiňová ^{1,2} , Iva Šrotová ^{2,3} , Petra Hanáková ^{2,4,5} , Pavlína Danhofer ^{2,5} , Robert Hudeček ^{1,2} 
and Michal Jeřeta ^{1,2,*} 

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Brno, 625 00 Brno, Czech Republic

² Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, 625 00 Brno, Czech Republic

³ Department of Neurology, University Hospital Brno, 625 00 Brno, Czech Republic

⁴ Department of Neurology, St. Anne's University Hospital in Brno, 602 00 Brno, Czech Republic

⁵ Department of Pediatric Neurology, University Hospital Brno, 625 00 Brno, Czech Republic

* Correspondence: jeseta.michal@fnbrno.cz; Tel.: +420-532-238-286

Abstract

Objective: The objective of this study is to present contemporary findings regarding the relationship between the application of assisted reproduction methods and their impact on the incidence of multiple sclerosis. **Design:** This study adopts a narrative review design. **Text:** Assisted reproductive technology (ART) is increasingly used to treat human infertility. Due to the massive use of these techniques, it is increasingly important to record not only the course of fertilization and embryonic and fetal development of the individual but also the overall health status of the children born and their mothers. The incidence of autoimmune diseases continues to rise for reasons that remain unclear. One of the factors considered in connection with autoimmune disorders is ART. Opinions on the safety and reliability of ART methods are not consistent. Recently, extensive studies focusing on this issue have been presented and have not found a connection between infertility treatment with assisted reproductive techniques and the development of multiple sclerosis (MS). **Conclusions:** Current evidence suggests that, in adherence to the principles of evidence-based medicine and modern approaches to multiple sclerosis therapy, assisted reproduction in women with this disease is effective and does not pose a serious health risk. Therefore, it is necessary to always individualize therapy with regard to future pregnancy. Interdisciplinary cooperation on the timing of IVF therapy and minimizing the risk of MS exacerbation is also important.

Keywords: IVF; multiple sclerosis; autoimmune disease; ovarian stimulation; antagonist protocol; agonist protocol



Academic Editor: Stefano Restaino

Received: 21 October 2025

Revised: 22 November 2025

Accepted: 28 November 2025

Published: 3 December 2025

Citation: Mekiňová, L.; Šrotová, I.; Hanáková, P.; Danhofer, P.; Hudeček, R.; Jeřeta, M. Assisted Reproduction Therapy in Patients with Multiple Sclerosis: Narrative Review and Practical Recommendations.

Healthcare **2025**, *13*, 3155. <https://doi.org/10.3390/healthcare13233155>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Infertility affects approximately 17.5% of adult couples worldwide [1]. Global demographic data indicate a steadily declining fertility rate, which, together with the increasing age of women at first conception and significant advances in assisted reproductive technologies (ART), is increasing the demand for infertility services. The postponement of motherhood to a later age and the increased availability of assisted reproduction methods are causing a global rise in their use [2]. The use of assisted reproductive techniques is increasing worldwide. In Europe, 2 to 6% of children (in Czech republic 4%) are born each year via in vitro fertilization (IVF) [3]. There are many negative influences that impair fertility, but maternal age is one of the most significant. It has been repeatedly proven that

with increasing maternal age, not only does the number of eggs decrease, but their quality also significantly decreases. This leads not only to worse fertilization of oocytes, but also to impaired development of early embryos, leading to early miscarriages [4].

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease with a rising incidence that most commonly develops between the ages of 20 and 40 years, although it can also affect children and older patients. As with all autoimmune diseases, MS occurs significantly more frequently in women than in men, at a ratio of approximately 3:1 [5]. In women, the disease often manifests between the ages of 20 and 30, a period during which they address issues related to the menstrual cycle, choose appropriate contraception, plan for pregnancy, and navigate the course of pregnancy, postpartum periods, and breastfeeding. Hormonal fluctuations (including minor hormonal changes during the menstrual cycle, as well as those during pregnancy and the postpartum period) have been repeatedly associated with changes in MS activity, highlighting the influence of the endocrine system on immune processes [6].

Women with MS who are planning a pregnancy must wait for a period of disease stabilization and low radiological activity [7]. Consequently, these patients often have to postpone their attempts at pregnancy. Therefore, patients with MS are often older than their healthy counterparts when planning pregnancy [8]. Due to this fact, women with MS are more likely to require ART than healthy individuals [9]. The actual risk-benefit ratio of pregnancy should always be assessed on an individual basis. The monitoring requirements of patients with MS, coupled with the inherent complexity of pregnancy, lead to interdisciplinary collaboration, where a comprehensive and systematic approach to the care of patients with MS in their quest for motherhood is essential. Unfortunately, there is a lack of recommendations for the management of infertility in these patients from a multidisciplinary gynecological and neurological perspective.

This Narrative Review aimed to present recommendations from a group of neurologists, gynecologists, and embryologists for managing individuals with MS who wish to become parents. In this regard, we thoroughly examined the process, covering everything from preconception counseling to in vitro fertilization. One of the reasons for this review is the lack of specific guidelines and generally valid recommendations for ART in patients with multiple sclerosis. Additionally, we propose strategies for establishing and enhancing multidisciplinary units to care for patients with these conditions.

2. Methods

A multidisciplinary working group of six experts, comprising three neurologists specializing in multiple sclerosis, one embryologist, and two gynecologists specializing in assisted reproductive technology, convened multiple times to formulate recommendations concerning ART in patients with MS and to collaborate in the literature review. Prior to the consensus meetings, a comprehensive review of the extant literature was conducted using the Web of Science and PubMed databases, between years 1999–2025, by using the following keywords: multiple sclerosis OR demyelination disease AND fertility OR in vitro fertilization OR assisted reproductive technology OR gonadotropins OR ovarian stimulation OR reproduction. Only English-written articles were considered, and non-peer-reviewed studies were excluded. Duplicates were removed manually. The review included all observational studies, case reports, and expert opinions that assessed reproductive issues in patients with multiple sclerosis, with a particular focus on assisted reproductive techniques in this group of patients. Two investigators (L.M. and M.J.) independently screened the titles, keywords and abstracts for relevant indicators. The other authors subsequently reviewed the selected abstracts and excluded irrelevant studies. The manuscripts that were included, along with all identified research, underwent a second round of full-text

screening to determine which entries qualified for inclusion. At the end of the selection process, 122 articles were included as references for the final recommendations. A flow diagram of the study is presented in Figure 1.

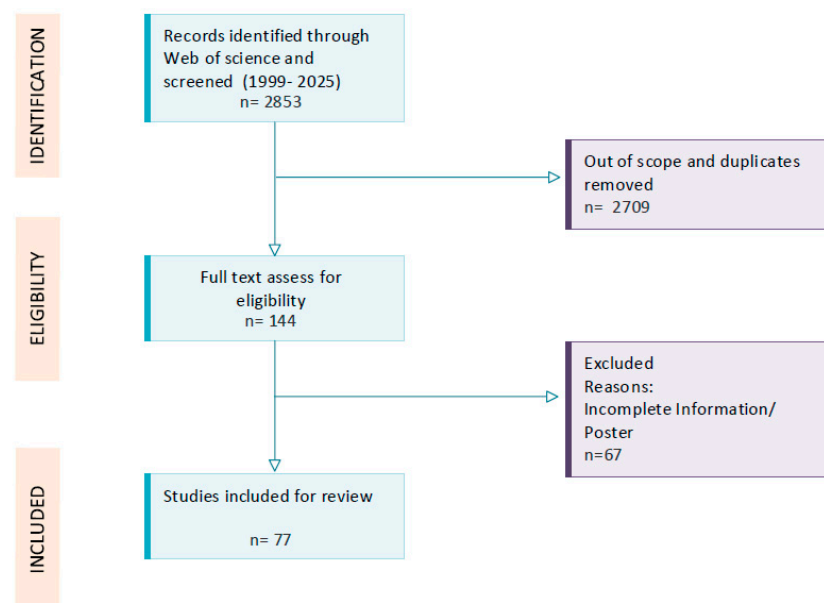


Figure 1. Review flow diagram of the study selection and record screening process. Publications from 1999 to 2025 were selected according to key words and their eligibility for this review. Finally 77 studies were included.

During the initial meetings, critical questions regarding infertility and ART in MS patients were identified and deliberated. The primary topics included the etiopathogenesis of MS, impact of MS on reproduction, risks associated with ART in MS, influence of sex hormones on the development and course of MS, optimal period for MS stabilization prior to undergoing ART and attempting pregnancy, management of disease-modifying therapy (DMT) in patients undergoing ART, recommended procedure for ovarian stimulation in women with MS, and recommended age for ART application. The collective consensus is encapsulated in the conclusion of this study. For each key topic, a recommendation was adopted after reaching a consensus. The information derived from the literature review and expert opinions gathered during joint sessions formed the foundation for this article, in which all authors participated. This article is based on an interdisciplinary discussion and presentation of previously conducted studies and does not include any results from new studies involving human participants or animals conducted by the authors.

This is a consensual Narrative Review based on data obtained from the published literature and the personal experiences of all authors. This review was carried out in accordance the Declaration of Helsinki [10] and respects the European GDPR [11].

2.1. Etiopathogenesis of Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system characterized by damage to the myelin sheaths and axons in the central nervous system [12]. The pathogenesis of this disease is multifactorial and includes both genetic predisposition and environmental influences [13,14].

In Europe, the annual incidence varies by region from 6 to 19.5 per 100,000 per year [15]. In the children of patients with MS, the risk of developing MS is approximately 3%. Heredity is polygenic, and there is a notable association between polymorphisms in the HLA-DRB1*15:01 region [13]. Sex linkage is also significant, with women being affected more frequently.

External factors influencing the development of MS include vitamin D deficiency, which, in addition to its effect on the skeletal system, has a significant impact on the immune system, as evidenced by a higher incidence of MS in countries with low levels of UV radiation [16]. Another risk factor is contact with the Epstein–Barr virus (EBV), especially late primary infection, and high antibody titers against EBNA-1 [17]. Obesity during childhood and adolescence (particularly in girls), a diet high in salt (a pro-inflammatory effect leading to Th17 activation), changes in the gut microbiome (disrupting tolerance and promoting a pro-inflammatory environment), and frequent viral infections in early childhood (which may affect the development of immune tolerance and the proper balance of immune responses) also pose risks. Exposure to disease triggers and the interaction between genotype and environment play crucial roles [18].

The immunopathogenesis of multiple sclerosis is driven mainly by several fundamental processes, which essentially blend into a continuum, and at certain stages of the disease, one may slightly predominate over the others.

1. Peripheral Activation of the Immune System

The disease begins peripherally with the activation of autoreactive T-lymphocytes. It is imperative not to underestimate the crucial function of B lymphocytes, for which highly effective therapeutic interventions are currently available [19]. One possible pathological reaction likely develops due to a mechanism known as molecular mimicry, in which, for example, after an EBV infection, the immune system may mistakenly identify self-structures in the CNS that resemble viral antigens (e.g., myelin proteins—MBP and MOG) [20]. Several cytokines (such as IL-17, IFN- γ , TNF- α) also play a role in the pathophysiology, enabling the disruption of the blood–brain barrier (BBB) and the passage of pro-inflammatory agents into the CNS [21].

2. Inflammation and Damage in the Central Nervous system; the multiple sclerosis continuum: From Inflammation to Neurodegeneration

After crossing the BBB, activated T-lymphocytes (CD8⁺ and CD4⁺) and B-lymphocytes migrate into the CNS, where they participate in both inflammation and neurodegeneration, together with microglia [22]. Previously, MS was considered a disease with clearly separated phases of inflammation and neurodegeneration, which was also reflected in the preferred division into relapsing-remitting (RRMS), secondary progressive (SPMS), and primary progressive (PPMS) phases [23]. Today, a model of a pathological continuum is preferred, in which the process of neurodegeneration occurs in parallel with inflammation, even in the early phases of RRMS, with its intensity varying across different disease stages. Recent population studies show that the first nonspecific symptoms, such as fatigue, sleep disturbances, headaches, mood disorders, or gastrointestinal issues, appear in some patients five to ten years before a clinical diagnosis of MS is established (the so-called prodrome). These manifestations are probably the result of early immunological changes and subclinical inflammation in the CNS [24].

MS attacks represent the clinical manifestations of focal inflammatory damage to the central nervous system (CNS), most commonly in the brain's white matter and spinal cord. A typical attack is defined as a new neurological deficit lasting for at least 24 h, without concurrent fever or other infections. The most common manifestations include unilateral optic neuritis (eye pain during movement, reduced visual acuity, and color vision disturbances), motor dysfunction (e.g., hemiparesis or paraparesis), sensory disturbances (hypoesthesia and paresthesia), and/or cerebellar dysfunction (vertigo, ataxia and intention tremor). Sphincter disturbances or sexual dysfunction due to the involvement of spinal tracts and the brainstem are also common [25].

MS is not a disease limited to episodes of inflammatory activity but also encompasses a broad spectrum of symptoms that significantly affect patients' quality of life. Among the most important are psychiatric comorbidities, especially depression and anxiety disorders, whose prevalence in MS patients is much higher than in the general population. Depression affects approximately 30–50% of patients during the course of the disease, and is often underdiagnosed and insufficiently treated. Another symptom than that is difficult to treat is fatigue [26,27].

2.1.1. Multiple Sclerosis and Reproduction

The topic of fertility and MS has been in the spotlight for a long time, and the number of studies devoted to this topic is increasing [28,29]. The negative impact of MS on reproduction is often considered, presented as a response to a chronic inflammatory process in the body, leading to downregulation of reproductive processes in an attempt to avoid a possible pregnancy, which would represent an additional burden for the body. Several factors leading to the development of MS and reduced fertility overlap (obesity, smoking, higher anxiety, antidepressant treatment, higher incidence of endometriosis, vitamin D deficiency, lower concentrations of anti-Müllerian hormone and motoric dysfunction) and some are MS specific (sexual dysfunction). However, the results of these studies have not proven that women with MS have reduced fertility [30]. According to a 2015 study from a French MS center, the time to pregnancy in MS patients is no different to that in the general population [31]. Before MS diagnosis, the average time was 8.57 months, and 7.53 months after MS diagnosis. The average number of children was 1.37. There was also no significant association between MS and the onset of menopause [32].

Some epidemiological studies have shown that women with MS have fewer children than those in the general population [33]. The cause is likely multifactorial. The link with endocrine changes, sexual dysfunctions including decreased libido and psychosocial factors including mood disorders, anxiety, and depression are discussed. Another reason for increased childlessness in MS patients may be concerns related to motherhood, transmission of the disease to offspring [34].

In women with MS, the ovaries may age faster due to immunosuppressive therapy [35]. In the past, a negative impact on the ovaries in MS patients associated with cytotoxic treatment (Mitoxanthrone or Cyclophosphamide) has been observed. However, this therapeutic method is currently not used, and the risk of ovarian damage is therefore significantly reduced [36,37].

2.1.2. The Effect of MS on AMH Level

AMH is a hormone produced by Sertoli cells that prevents the development of the Müllerian duct in males during the prenatal period. In girls, it is undetectable prenatally, and its production occurs later with the onset of follicular growth. It is an important gonadotropin-independent marker of the ovarian reserve, and its level does not change significantly during the menstrual cycle. AMH is produced by granulosa cells of growing follicles (preantral to antral). AMH blocks the entry of primordial follicles into the growth stage, thus preventing the premature depletion of the follicular pool [38,39]. AMH also reduces the sensitivity of follicles to FSH, thereby inhibiting the development of additional antral follicles [40]. Maximum values in the blood are observed in the period after puberty, and from the age of 25, the levels gradually decrease to undetectable values during menopause. AMH levels are demonstrably reduced in women with systemic lupus erythematosus, an autoimmune disease [41]. The results of studies published to date on AMH levels in patients with MS are unclear. In particular, older clinical trials reported a decrease in AMH values in patients with MS, but this has not been proven in more recent

studies [42–44]. It has been described that AMH levels in women with MS are the same as in women without MS, and the age of menopause does not differ [45,46]. In a large meta-analysis, it was reported that AMH levels in women with MS were not significantly lower than those in healthy women. However, lower estradiol levels, lower antral follicle count (AFC) values, and higher LH levels were found [47]. This result is interesting; however, the meta-analysis did not consider the stage of the disease or its therapy, which may be misleading, especially since AMH levels can be affected by the course of the disease and the MS therapy used. Previous studies have described a decrease in AMH levels in women with MS [48], probably due to immunosuppressive treatment-induced ovarian damage. A large study from 2018 focused on patients with MS in whom AMH values were lower than in other women, and this condition was associated with a higher rate of progression, radiological findings, and clinical disability [44]. It appears that AMH levels can be significantly affected by the course of MS. Sepúlveda et al. (2015) [49] observed a different ovarian reserve in women with MS in relation to the number of relapses per year and a negative correlation between disease activity and AMH levels and AFC. Another study examining ovarian reserve, including AMH levels, demonstrated that women with higher MS disease activity had significantly lower AMH levels, reduced total antral follicle count, and reduced ovarian volume compared to women with lower disease activity [49].

2.1.3. The Influence of Sex Hormones on the Development and Course of MS

Hormones play an important role in the course of the disease, which is demonstrated not only by the different courses of MS in different periods of life (postpubertal age, pregnancy, breastfeeding, and menopause), but also by the different courses of the disease in men and women. Sex hormone levels play an important role in the etiopathogenesis and course of MS because of the significant influence of the immune response, depending on their concentration [50].

2.1.4. Menstrual Cycle

Fluctuations in the severity of neurological symptoms can also occur during the menstrual cycle. A temporary worsening of MS symptoms often occurs before the menstruation [50]. The most common difficulties include increased fatigue, weakness, imbalance, and depression. This may be due to a sudden decrease in estradiol and progesterone levels before the onset of menstrual flow.

2.1.5. Pregnancy

The understanding of all immune processes during pregnancy in patients with MS is certainly not complete, but we are still learning more information not only about hormonal changes but also about the immune mechanisms. Fetal antigens affect the maternal immune system. In the first trimester, pro-inflammatory activity is necessary for the implantation of the blastocyst into the uterus. Physiologically, in the early phase after fertilization, the maternal organism's immunotolerance towards the fetus is rapidly established, the activity of Th1 lymphocytes decreases, and the Th2 lymphocyte response predominates, leading to the production of cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), which suppress the excessive immune response and facilitate the implantation of the embryo in the uterus [51]. All of these contribute to the alleviation of MS symptoms, with a maximum in the third trimester when the concentrations of sex hormones are highest. In contrast, their sudden decrease immediately after birth reverses the immune response in favor of a pro-inflammatory response, as a logical protection for the weakened and infected mother to recover. This explains the higher percentage of MS relapses during the early postpartum period. During exclusive breastfeeding, prolactin levels are high, and GnRH and LH release are suppressed, leading to amenorrhea and a protective role against increased inflammatory activity [52].

2.1.6. MS Therapy and Possible Risks of ART

The treatment of MS is based on two main principles: acute attack therapy and long-term immunomodulatory therapy. Acute attacks are usually treated with intravenous corticosteroids (e.g., methylprednisolone 1000 mg daily for 3–5 days), which suppress inflammatory activity and accelerate the resolution of symptoms. In severe or corticosteroid-resistant cases, plasmapheresis or intravenous high-dose immunoglobulin therapy is considered. Long-term treatment aims to reduce the number of relapses, slow the progression of disability, and reduce inflammatory activity on magnetic resonance imaging (MRI). There is a full spectrum of available disease-modifying drugs, including injectables (interferons, glatiramer acetate), oral drugs (e.g., dimethyl fumarate, teriflunomide, fingolimod), and currently preferred highly effective therapy (e.g., natalizumab, anti-CD20 antibodies, cladribine). The current therapeutic approach is guided by the No Evidence of Disease Activity (NEDA) concept, which includes the absence of clinical attacks, a stable neurological score and no new activity on MRI. The aim is to achieve maximum disease control at an early stage, ideally by using early high-efficacy therapy in patients at risk. Regular clinical and radiological monitoring is key for the early detection of treatment failure and adjustment of the strategy [53].

2.1.7. Pregnancy and Treatment of MS

Today we know that patients with MS can become pregnant and at the same time be effectively treated. Appropriate long-term therapy for MS should be selected individually, including according to the time of the planned pregnancy (whether it is a current topic or the pregnancy is planned months to years in the future). Care should be taken with drugs that cannot be used during pregnancy or breastfeeding. Currently, there are drugs available that can be administered throughout pregnancy and breastfeeding, or pulse therapy that ensures the duration of pregnancy and breastfeeding without the need for medication. It is more appropriate to plan pregnancy when the patient is clinically and radiologically stable [54].

2.2. Assisted Reproduction Methods in Relation to MS

Major changes in sex hormone levels occur during infertility treatment using ART techniques. After IVF treatment, hormone levels decrease. This period is associated with an increased risk of exacerbation of autoimmune diseases, including MS [55]. Simultaneously, psychological stress during the IVF cycle and subsequent anxiety in the case of failure can contribute to immune dysregulation, leading to the outbreak of an autoimmune disorder [56].

2.2.1. The Impact of ART on the Risk of Developing MS

Cases of MS development during or after IVF therapy have been reported [57]. For example, in 2015, a case was presented of a 36 year old woman who developed right-sided hemiparesis after her fifth IVF cycle (with a corresponding demyelination correlate on brain MRI) and a high risk of developing definitive MS [58]. These are serious cases, but in recent years, the occurrence of similar cases has become rare. Although the reported cases were severe, they were isolated case reports and were not representative of the entire population. Large multicenter meta-analyses are more significant than individual cases and provide a more accurate picture of the actual situation. In 2022, a large Danish study focusing on the incidence of MS in women who underwent infertility treatment using ART was presented. This study included 585,716 women, of whom 11% (63,791) had at least one initiated IVF cycle. The data were reported from the Danish registry between 1996–2018, and the final results were not analyzed with regard to the cause of infertility. Women who

underwent ART were older than those without IVF (31.8 vs. 27.5 years). No association was found between the incidence of MS and exposure to ART compared with pregnancies without ART. When comparing the ART cycle subgroups, no difference was found between successful (pregnancy) and unsuccessful cycles in terms of the increased risk of MS within two years of starting the cycle. Based on these studies, women treated with ART are not at a higher risk of developing MS than those who did not undergo ART [59].

2.2.2. The Impact of ART on the Course of MS

Older Studies: Increased Risk of Relapses

Earlier studies published between 1998 and 2012, when highly effective therapies (HET) were less available, observed an increase in MS relapses following ART. For example, Hellwig et al. (2008) observed a 33% increase in the annual relapse rate in the first three months after an unsuccessful IVF cycle in 32 patients [60]. Similar results were reported by Michel et al. (2012) who identified interruption of immunomodulatory therapy, hormonal stimulation, and stress associated with the procedure as risk factors [61].

New Insights: Stabilization Thanks to Modern Therapy

More recent studies published after 2015 have shown a different trend. With the introduction of HET (e.g., natalizumab, fingolimod, anti-CD20 antibodies) and the shift to individually planned pregnancies in stabilized patients, the incidence of relapse after ART has decreased. For example, a multicenter retrospective study [62] including 124 ART cycles in patients with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder found stable or low disease activity in most patients, especially when HET was maintained or briefly interrupted.

A recent review by Mainguy summarized both earlier small single-center studies (2006–2012) and newer studies with larger sample sizes. The original warnings about the increased risk of relapse after IVF have not been confirmed in current studies with larger patient cohorts [29]. Recent prospective data from German registries (AAN 2024) show that women with MS who continue specific immunomodulatory therapy during ART have a significantly lower risk of relapse (5.9% vs. 16.7%, $p = 0.009$) [63]. In another study examining the relapse rate after ART procedures, it was found that the relapse rate was significantly higher in the three months following ART than in the previous 12 months. It is possible that the increased MS activity after ART may be triggered by a sudden drop in estrogen levels, which occurs after ART failure, similar to what occurs after miscarriage or normal childbirth [62]. In 2023, the results of a multicenter study focusing solely on patients with MS who underwent infertility treatment were published. This study included four academic MS centers, where a total of 65 patients who underwent 124 treatment cycles were analyzed. Patients were monitored for 12 months prior to and for three months after therapy. Of the 80 controlled ovarian stimulation cycles, only five relapses occurred in four patients. The overall relapse rate after infertility treatment did not increase compared to that before therapy. The monitored therapies included ovarian stimulation with embryo transfer, stimulation without embryo transfer, embryo transfer only, and induction of ovulation. No relationship was found between MS relapse and treatment type or therapeutic protocol [64].

A graphical representation of the recommended treatment approach for infertility in patients with multiple sclerosis is shown in Figure 2.

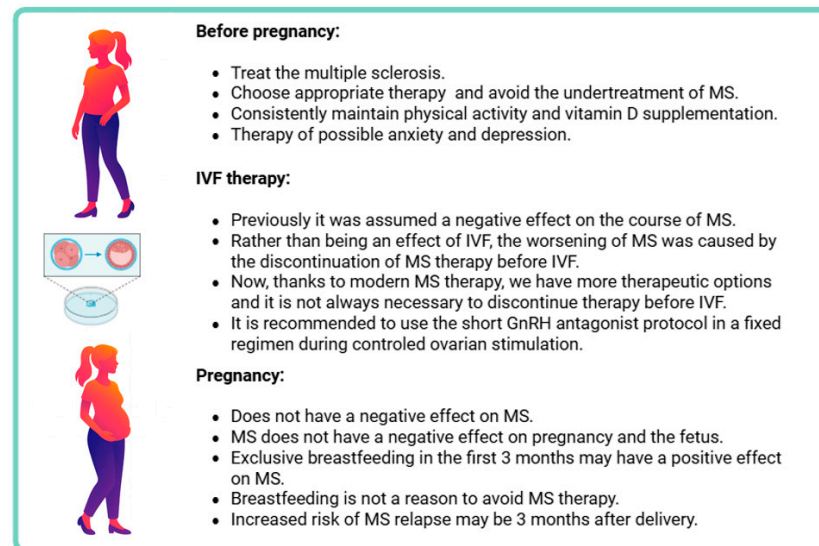


Figure 2. Management of pregnancy and IVF therapy in patients with multiple sclerosis. During infertility therapy in MS patients, it is important to distinguish between the condition before IVF treatment, IVF itself, and the treatment of pregnant patients after successful IVF treatment.

MS and Methods of Ovarian Stimulation: During ovarian stimulation, multiple antral follicles grow simultaneously, leading to increased estrogen production, with serum estrogen levels rising dramatically over a short period of about 14 days. In the past, studies have reported increased disease activity in MS patients undergoing ART protocols based on GnRH hormone agonists [9,65]. The underlying mechanism may be related to the concentration of estrogen. High estrogen concentrations transform Th1 cells into Th2 cells, decrease the number of Th17 cells, and activate Treg cells [66]. An imbalance among certain T-cell types contributes to MS relapse [67].

Currently, there are options to modify these conditions using selective modulators. Aromatase inhibitors, such as Letrozole, cause the downregulation of estrogens by inhibiting cytochrome P450, thereby increasing FSH production. This approach is, used, for example, in the treatment of women with estrogen-sensitive cancers [68]. These forms of ovarian stimulation (without GnRH agonists) are currently safer and recommended for MS patients. The safety of these stimulation protocols has been supported by recent studies [59,64,69].

However, there have also been cases in the past where definitive MS developed after IVF. In 2016, two cases were described (aged 36 and 29) where MS clinically manifested following the initiation of IVF. The 36 year old underwent an antagonist protocol (ganirelix, menotropin, follitropin alfa, and choriogonadotropin alfa), while the 29 year old received an agonist protocol (follitropin alfa, lutropin alfa, and choriogonadotropin) [57]. Both women were healthy, with no significant family history, and had never exhibited MS symptoms before. Such cases are currently very rare, and objective assessment of ART's impact on MS requires long-term monitoring of populations involving as many patients as possible a goal aided today by nationwide or global patient registries.

In France, a multicenter study conducted in 2012 included 32 women with MS who underwent 70 IVF treatments (48 agonist protocols, 19 antagonist protocols). The study found a significant increase in the annualized relapse rate (ARR) during the three-month period after IVF. The increased risk of relapse was observed not only in agonist protocols (explained by direct immunological effects, longer stimulation, and greater fluctuations in gonadotropins and steroids), but also in cases where IVF was unsuccessful. No increased relapse risk was found with antagonist protocols [61].

Torkildsen et al. reported a severe relapse in a patient with relapsing-remitting MS two months after stopping fingolimod and three days after starting stimulation with Follistim (375 IU) and Menopur (100 IU), thus without using GnRH agonists [70]. The authors themselves emphasize that the increased risk of disease activity is not solely due to stimulation; the influence of other factors, including discontinued medication, cannot be excluded. Most typically, a rebound phenomenon or relapse develops eight to nine weeks after fingolimod cessation, as demonstrated by data from the Finnish registry [71]. The patient's stimulation in this case report took place approximately during the period of highest risk for disease flare-up. Table 1 presents a summary of small retrospective case reports and cohort studies focusing on stimulation methods in MS patients conducted in recent years.

Table 1. Studies have focused on ART in multiple sclerosis patients. This table highlights the type of stimulation and relapse rate in patients after ovarian stimulation.

Study	Year	Study Design	Sample Size/ART Cycles	Reaps Rate (RR) GnRH Agonist	After ART GnRH Antagonist	Notes	Country
Hellwig et al. [60]	2008	R, P	23/78	Increased	Increased	RR increased independently on the intervals between	Germany
Michel et al. [61]	2012	R	32/70	Increased	Not-increased	RR increased after ART failure	France
Correale et al. [65]	2012	P	16/26	Increased	Non included	ninefold increased in the risk of MRI activity	Argentina
Bove et al. [62]	2020	C, MA	12/22	Not-increased	Not-increased	Small study, higher RR when topped treatment > 3 months before VF than patients which continued in ART	USA
Mainguy et al. [29]	2025	R	115/199	Not-increased	Not-increased	Lower RR after ART taking DMTs	France
Graham et al. [64]	2023	R	65/124	Not-increased	Not-increased	RR increased after 2 or more stimulations	USA
Kopp et al. [59]	2023	C, MA	585,716/63,791	Not-increased	Not-increased	non significant trend toward increased risk of MS with higher number of ART cycles	Denmark

C—cohort study, R—retrospective study, P—prospective study, MA—meta analysis.

In other therapies using GnRH agonists and MSA, relapse after using GnRH agonists has also been observed in the treatment of other diagnoses requiring these medications, such as endometriosis or uterine fibroids. In 2020, a case was reported involving a 39 year old woman diagnosed with uterine fibroids. After starting treatment with a GnRH agonist (leuprorelin acetate; 30 µg/kg subcutaneous injection every 4 weeks), she experienced various neurological deficits. After four cycles of this treatment, she developed severe neurological symptoms and was diagnosed with MS [72]. However, this is an isolated case of newly diagnosed MS after GnRH agonist therapy. This patient may have had subclinical MS prior to GnRH agonist treatment.

2.2.3. Oocyte Cryopreservation (OC)

In recent times, the practice of vitrifying oocytes has extended beyond oncological patients to include those with endometriosis or autoimmune disorders [73]. For women requiring assisted reproduction who also have multiple sclerosis, preserving fertility through oocyte cryopreservation can be a viable option. Similar to IVF, the OC process involves administering drugs to stimulate the ovaries. Mature oocytes are collected through transvaginal aspiration of antral follicles in the operating room. These oocytes are then vitrified and stored in liquid nitrogen, allowing for long-term preservation. However, the benefits of oocyte freezing are contingent upon certain conditions. A critical factor is the woman's age, as it is not practical to store oocytes from women over 40 due to the rapid decline in quality with age. OC is advantageous only for women with a sufficient number of oocytes that can

be retrieved with a reasonable number of stimulations. Therefore, women should have a moderately good ovarian reserve, assessed by AMH levels and the count of antral follicles. Women meeting these criteria can proceed with oocyte freezing. In cases where they need to delay motherhood for about a year, perhaps due to uncontrolled MS, short-term DMT use, or a long DMT washout period, they will have oocytes stored with the same quality as before vitrification. Given the rapid decline in oocyte quality in women over 30, this is a compelling reason to consider OC [74].

2.2.4. Embryo Cryopreservation (EC)

For EC, the oocytes are fertilized, and the embryos are vitrified on the fifth day of in vitro development. The vitrification process is more effective in embryos than in oocytes. In some cases, this can be a good step for preserving fertility in patients with MS, but sometimes, the vitrification of human embryos encounters ethical limits that can complicate this method of fertility preservation.

2.3. Recommendations for the Management of Assisted Reproduction in Women with Multiple Sclerosis

1. Pre-conception Counseling & Disease Stabilization
 - Women with MS should undergo **individualized pre-conception counseling** involving a multidisciplinary team (neurologist, gynecologist, embryologist, radiologist).
 - ART should be planned **only when MS is clinically and radiologically stable**, ideally under a modern DMT regimen.
 - **Do not discontinue DMT prematurely**; abrupt cessation—especially of fingolimod or natalizumab—significantly increases relapse risk.
2. Ovarian Reserve Assessment & Fertility Preservation
 - Evaluate ovarian reserve using AMH levels and antral follicle count before initiating ART [68].
 - Discuss fertility preservation options (oocyte or embryo cryopreservation) early, particularly in:
 - young women not yet ready for pregnancy
 - those requiring DMTs with long washout periods
 - patients with expected disease progression
3. Selection of Ovarian Stimulation Protocol
 - Prefer GnRH antagonist protocols or letrozole-based stimulation, which are associated with lower relapse risk than older GnRH agonist protocols.
 - Avoid high-estrogen stimulation approaches in unstable MS unless strongly indicated.
 - Minimize treatment-induced hormonal fluctuations, which may trigger MS activity.
 - Use follitropin alpha/beta or delta for ovarian stimulation.
 - Use GnRH agonist for final oocyte maturation in women seeking fertility preservation for medical reasons [75].
4. ART Procedure and Monitoring
 - Maintain DMT when clinically justified; **continued or minimally interrupted therapy** reduces relapse risk during ART.
 - Monitor Neurological Symptoms Closely During:
 - ovarian stimulation
 - postoperative period
 - and the 3 months following unsuccessful cycles, when relapse risk is highest
5. Management After Embryo Transfer and During Pregnancy

- Once pregnant, continue care in an interdisciplinary setting.
 - Select pregnancy-compatible DMTs for women at high relapse risk.
 - Recognize the **postpartum period** as a vulnerable phase; plan proactive monitoring and early postpartum management.
6. Shared Decision-Making
- Tailor ART and MS therapy decisions to:
 - disease activity
 - age and ovarian reserve
 - reproductive goals
 - and prior ART outcomes
 - Engage the patient in shared decision-making to balance fertility desires with disease control and treatment safety (summarized in Table 2).

Table 2. The table contains essential points in the management of infertility therapy in patients with MS.

Category	Key Recommendations
Pre-conception Counseling & Disease Stabilization	Individualized counseling; plan ART only when MS is stable; avoid premature DMT discontinuation.
Ovarian Reserve Assessment & Fertility Preservation	Assess AMH and AFC; discuss oocyte/embryo freezing especially in young women or those on long washout DMTs.
Selection of Stimulation Protocol	Prefer GnRH antagonist or letrozole-based protocols; avoid high-estrogen stimulation in unstable MS.
ART Procedure and Monitoring	Maintain DMT when justified; monitor closely during stimulation, post-op, and 3 months after unsuccessful cycles.
Management After Embryo Transfer & Pregnancy	Continue interdisciplinary care; select pregnancy-compatible DMTs; monitor proactively postpartum.
Shared Decision-Making	Tailor ART to disease activity, age, ovarian reserve, and patient goals.

2.4. Future Perspectives

In the future, to improve the quality of infertility treatment in MS patients, more data is needed on modern MS drugs and their use before planned pregnancy and during breastfeeding. To make current practices more effective, it is necessary to have more data on healthy lifestyle factors that can positively influence planned pregnancy and MS (vitamin D, microbiome, physical activity). In high-risk cases when it is helpful to avoid ovarian stimulation, it can be beneficial to use specific cryopreservation methods, such as freezing immature oocytes or ovarian tissue for fertility preservation, as this is important for supporting the next stage of advanced cryopreservation technics.

2.5. Limitations

A limiting factor in assessing the effect of IVF on patients with MS is the limited number of studies focusing on the analysis of ART in people with MS. The main limitation of our recommendations is that they are based primarily on the personal experiences of

specialists with assisted reproductive therapy in women without multiple sclerosis. However, a recent large population study found that the chance of having a healthy child after ART in women with MS was similar to that in women without MS [76]. However, further research is needed to analyze the impact of ART techniques on some important aspects of MS (e.g., relapses, disability scores, potential effects, and interactions of corticosteroids and other DMTs during ART). Our recommendation is a consensus of Czech neurologists and gynecologists, and we believe that it should be valid in other European countries as well, although the specific environment in regions other than the Czech Republic may limit its practical use.

3. Conclusions

Contemporary approaches to multiple sclerosis therapy do not preclude women from pursuing pregnancy or utilizing in vitro fertilization methods if necessary. Recent studies indicate that women undergoing assisted reproduction are not at an elevated risk of developing MS compared to those who do not undergo IVF. Furthermore, the use of modern, highly effective drugs may also contribute to the overall stabilization of the patient and lower inflammatory activity in MS, even during infertility treatment.

Author Contributions: Conceptualization, M.J., R.H. and P.D.; formal analysis, P.H., I.Š., L.M. and R.H.; investigation, L.M., P.H. and M.J.; writing—original draft preparation, L.M., M.J., P.H. and I.Š.; writing—review and editing, L.M., M.J., P.H. and I.Š.; supervision, M.J., P.D. and R.H.; project administration, M.J.; funding acquisition, M.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was funded by Czech Ministry of Education, Youth and Sports (MSMT INTER-COST LUC 23009), Czech ministry of Health (MH CZ—DRO FNBr, 65269705) and project Andronet—COST CA20119.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. World Health Organization. 1 in 6 People Globally Affected by Infertility. 2023. Available online: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility#:~:text=Around%2017.5%25%20of%20the%20adult,prevalence%20of%20infertility%20between%20regions> (accessed on 9 October 2025).
2. Choudhary, P.; Dogra, P.; Sharma, K. Infertility and lifestyle factors: How habits shape reproductive health. *Middle East Fertil. Soc. J.* **2025**, *30*, 14. [CrossRef]
3. Wennerholm, U.B.; Bergh, C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Upsala J. Med. Sci.* **2020**, *125*, 158–166. [CrossRef]
4. Moghadam, A.R.E.; Moghadam, M.T.; Hemadi, M.; Saki, G. Oocyte quality and aging. *JBRA Assist. Reprod.* **2022**, *26*, 105–122. [CrossRef]
5. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 269–285. [CrossRef]
6. Rubio-Arias, J.Á.; Ramos-Campo, D.J.; Romero-Parra, N.; Andreu-Caravaca, L.; Martínez-Rodríguez, A.; Esteban-García, P.; López-Liria, R.; Molina-Torres, G.; Ventura-Miranda, M.I.; Martos-Bonilla, A.; et al. Response to physical activity of females with multiple sclerosis throughout the menstrual cycle: A protocol for a randomised crossover trial (EMMA Project). *BMJ Open Sport Exerc. Med.* **2023**, *9*, e001797. [CrossRef]
7. Coyle, P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **2016**, *9*, 198–210. [CrossRef]
8. Kelly, V.M.; Nelson, L.M.; Chakravarty, E.F. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* **2009**, *73*, 1831–1836. [CrossRef] [PubMed]

9. Hellwig, K.; Correale, J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* **2013**, *149*, 219–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Mondschein, C.F.; Monda, C. The EU's General Data Protection Regulation (GDPR) in a Research Context. In *Fundamentals of Clinical Data Science*; Kubben, P., Dumontier, M., Dekker, A., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2019. [[CrossRef](#)]
12. Hauser, S.L.; Cree, B.A.C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am. J. Med.* **2020**, *133*, 1380–1390.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Arneth, B. Genes, gene loci, and their impacts on the immune system in the development of multiple sclerosis: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 12906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Zarghami, A.; Li, Y.; Claflin, S.B.; van der Mei, I.; Taylor, B.V. Role of environmental factors in multiple sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.* **2021**, *21*, 1389–1408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Portaccio, E.; Magyari, M.; Havrdova, E.K.; Ruet, A.; Brochet, B.; Scalfari, A.; Di Filippo, M.; Tur, C.; Montalban, X.; Amato, M.P. Multiple sclerosis: Emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg. Health Eur.* **2024**, *44*, 100977. [[CrossRef](#)]
16. Balasooriya, N.N.; Elliott, T.M.; Neale, R.E.; Vasquez, P.; Comans, T.; Gordon, L.G. The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2024**, *90*, 105804. [[CrossRef](#)]
17. Kang, T.W.; Perez-Gomez, A.; Lawley, K.; Young, C.R.; Welsh, C.J.; Brinkmeyer-Langford, C.L. Comparative analysis of genetic risk for viral-induced axonal loss in genetically diverse mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 10727. [[CrossRef](#)]
18. Gianfrancesco, M.A.; Stridh, P.; Rhead, B.; Shao, X.; Xu, E.; Graves, J.S.; Chitnis, T.; Waldman, A.; Loetze, T.; Schreiner, T.; et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology* **2017**, *88*, 1623–1629. [[CrossRef](#)]
19. van Langelaar, J.; Rijvers, L.; Smolders, J.; van Luijn, M.M. B and T Cells driving multiple sclerosis: Identity, mechanisms and potential triggers. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 760. [[CrossRef](#)]
20. Lanz, T.V.; Brewer, R.C.; Ho, P.P.; Moon, J.-S.; Jude, K.M.; Fernandez, D.; Fernandes, R.A.; Gomez, A.M.; Nadj, G.-S.; Bartley, C.M.; et al. Clonally Expanded B Cells in Multiple Sclerosis Bind EBV EBNA1 and GialCAM. *Nature* **2022**, *603*, 321–327. [[CrossRef](#)]
21. Dias de Sousa, M.A.; Desidério, C.S.; da Silva Catarino, J.; Trevisan, R.O.; Alves da Silva, D.A.; Rocha, V.F.R.; Bovi, W.G.; Timoteo, R.P.; Bonatti, R.C.F.; da Silva, A.E.; et al. Role of cytokines, chemokines and IFN- γ + IL-17+ double-positive CD4+ T cells in patients with multiple sclerosis. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2062.
22. Oh, J.; Bar-Or, A. Emerging therapies to target CNS pathophysiology in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* **2022**, *18*, 466–475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Lassmann, H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **2013**, *333*, 1–4. [[CrossRef](#)]
24. Vollmer, T.L.; Nair, K.V.; Williams, I.M.; Alvarez, E. Multiple Sclerosis Phenotypes as a Continuum: The Role of Neurologic Reserve. *Neurol. Clin. Pract.* **2021**, *11*, 342–351.
25. Lublin, F.D.; Reingold, S.C.; Cohen, J.A.; Cutter, G.R.; Sørensen, P.S.; Thompson, A.J.; Wolinsky, J.S.; Balcer, L.J.; Banwell, B.; Barkhof, F.; et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* **2014**, *83*, 278–286. [[CrossRef](#)]
26. Vicente Escudero, J.L. Meta analysis of the efficacy of web based psychological treatments on anxiety, depression, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis. *J. Technol. Behav. Sci.* **2025**. [[CrossRef](#)]
27. Woo, M.S.; Engler, J.B.; Friese, M.A. The neuropathobiology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* **2024**, *25*, 493–513. [[CrossRef](#)]
28. Carbone, L.; Landi, D.; Di Girolamo, R.; Anserini, P.; Centonze, D.; Marfia, G.A.; Alviggi, C.; Interdisciplinary Group for Fertility in Multiple Sclerosis (IGFMS). Optimizing the “Time to pregnancy” in women with multiple sclerosis: The OPTIMUS Delphi survey. *Front. Neurol.* **2023**, *14*, 1255496. [[CrossRef](#)]
29. Mainguy, M.; Casey, R.; Vukusic, S.; Lebrun-Frenay, C.; Berger, E.; Kerbrat, A.; Al Khedr, A.; Bourre, B.; Ciron, J.; Clavelou, P.; et al. Assessing the risk of relapse after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **2025**, *12*, e200371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Zaki, M.A.; Ramzy, G.; Ali, S.; Sharaf, S.A.; Hegazy, M.I.; Mostafa, E.; Fawzy, I.; El-Ghoneimy, L. Multiple sclerosis and fecundity: A study of anti-mullerian hormone level in Egyptian patients. *Egypt J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* **2023**, *59*, 141. [[CrossRef](#)]
31. Roux, T.; Courtillot, C.; Debs, R.; Touraine, P.; Lubetzki, C.; Papeix, C. Fecundity in women with multiple sclerosis: An observational mono-centric study. *J. Neurol.* **2015**, *262*, 957–960. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Weil, S.; Vendola, K.; Zhou, J.; Bondy, C.A. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1999**, *84*, 2951–2956. [[CrossRef](#)]
33. Houtchens, M.K.; Kaplan, T.B. Reproductive Issues in MS. In *Seminars in Neurology*; Thieme Medical Publishers: New York, NY, USA, 2017; Volume 37, pp. 632–642.
34. Lavorgna, L.; Esposito, S.; Lanzillo, R.; Sparaco, M.; Ippolito, D.; Cocco, E.; Fenu, G.; Borriello, G.; De Mercanti, S.; Frau, J.; et al. Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: An exploratory online survey. *J. Neurol.* **2019**, *266*, 707–716. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Kawamara, K.; Kelsey, T.; Hiraike, O. Editorial: Ovarian Ageing: Pathophysiology and recent development of maintaining ovarian reserve. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 591764. [\[CrossRef\]](#)
36. Amato, M.P.; Portaccio, E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* **2015**, *29*, 207–220. [\[CrossRef\]](#)
37. Cocco, E.; Sardu, C.; Gallo, P.; Capra, R.; Amato, M.; Trojano, M.; Uccelli, A.; Marrosu, M.; The FEMIMS Group. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: The FEMIMS study. *Mult. Scler.* **2008**, *14*, 1225–1233. [\[CrossRef\]](#)
38. Themmen, A.P. Anti-Müllerian hormone: Its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* **2005**, *34*, 18–21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Visser, J.A.; Themmen, A.P. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol. Cell Endocrinol.* **2005**, *234*, 81–86. [\[CrossRef\]](#)
40. Durlinger, A.L.; Visser, J.A.; Themmen, A.P. Regulation of ovarian function: The role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* **2002**, *124*, 601–609. [\[CrossRef\]](#)
41. Han, Y.-F.; Yan, Y.; Wang, H.-Y.; Chu, M.-Y.; Sun, K.; Feng, Z.-W.; Feng, H. Effect of systemic lupus erythematosus on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Jt. Bone Spine* **2024**, *91*, 105728. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Mehrpour, M.; Taherian, F.; Arfa-Fatollahkhani, P.; Moghadasi, A.N.; Mokhtar, S.; Keivani, H. Serum anti-Müllerian hormone levels in multiple sclerosis—A multicentre case-control study. *Ces. Slov. Neurol. Neurochir.* **2018**, *81*, 199–202. [\[CrossRef\]](#)
43. Ismail, S.A.A.; Zaki, M.A.; Ramzy, G.M.; Hegazy, M.I.; Sharaf, S.A.E.A. Anti-mullerian hormone levels in female egyptian multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2023**, *80*, 105289. [\[CrossRef\]](#)
44. Graves, J.S.; Henry, R.G.; Cree, B.A.; Lambert-Messerlian, G.; Greenblatt, R.M.; Waubant, E.; Cedars, M.I.; Zhu, A.; Bacchetti, P.; Hauser, S.L.; et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology* **2018**, *90*, e254–e260. [\[CrossRef\]](#)
45. Bove, R.; Healy, B.; Secor, E.; Vaughan, T.; Katic, B.; Chitnis, T.; Wicks, P.; De Jager, P. Patients report worse MS symptoms after menopause: Findings from an online cohort. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2015**, *4*, 18–24. [\[CrossRef\]](#)
46. Bove, R.; Healy, B.C.; Musallam, A.; Glanz, B.I.; De Jager, P.L.; Chitnis, T. Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple sclerosis cohort. *Mult. Scler.* **2016**, *22*, 935–943. [\[CrossRef\]](#)
47. Carbone, L.; Di Girolamo, R.; Conforti, A.; Iorio, G.G.; Simeon, V.; Landi, D.; Marfia, G.A.; Lanzillo, R.; Alviggi, C. Ovarian reserve in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynaecol. Obs.* **2023**, *163*, 11–22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Thöne, J.; Kollar, S.; Noursome, D.; Ellrichmann, G.; Kleiter, I.; Gold, R.; Hellwig, K. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **2015**, *21*, 41–47. [\[CrossRef\]](#)
49. Sepúlveda, M.; Ros, C.; Martínez-Lapiscina, E.H.; Solà-Valls, N.; Hervàs, M.; Llufríu, S.; La Puma, D.; Casals, E.; Blanco, Y.; Villoslada, P.; et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult. Scler.* **2015**, *22*, 564–568. [\[CrossRef\]](#)
50. Bove, R.; Chitnis, T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **2014**, *20*, 520–526. [\[CrossRef\]](#)
51. Yuan, J.; Li, J.; Huang, S.Y.; Sun, X. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *J. Reprod. Immunol.* **2015**, *110*, 81–88. [\[CrossRef\]](#)
52. Sparaco, M.; Bonavita, S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front. Neuroendocrinol.* **2021**, *60*, 100889. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Montalban, X.; Gold, R.; Thompson, A.J.; Otero-Romero, S.; Amato, M.P.; Chandraratna, D.; Clanet, M.; Comi, G.; Derfuss, T.; Fazekas, F.; et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* **2018**, *25*, 215–237. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Houtchens, M.K. Pregnancy and reproductive health in women with multiple sclerosis: An update. *Curr. Opin. Neurol.* **2024**, *37*, 202–211. [\[CrossRef\]](#)
55. Confavreux, C.; Hutchinson, M.; Hours, M.M.; Cortinovis-Tourniaire, P.; Moreau, T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 285–291. [\[CrossRef\]](#)
56. Mohr, D.C.; Hart, S.L.; Julian, L.; Cox, D.; Pelletier, D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *BMJ* **2004**, *328*, 731. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
57. Ladwig, A.; Dunkl, V.; Richter, N.; Schroeter, M. Two cases of multiple sclerosis manifesting after in vitro fertilization procedures. *J. Neurol.* **2016**, *263*, 603–605. [\[CrossRef\]](#)
58. Vaknin-Dembinsky, A.; Bdolah, Y.; Karussis, D.; Rosenthal, G.; Petrou, P.; Fellig, Y.; Abramsky, O.; Lossos, A. Tumefactive demyelination following in vitro fertilization (IVF). *J. Neurol. Sci.* **2015**, *348*, 256–258. [\[CrossRef\]](#)
59. Kopp, T.I.; Pinborg, A.; Glazer, C.H.; Magyari, M. Assisted reproductive technology treatment and risk of multiple sclerosis—A Danish cohort study. *Fertil. Steril.* **2023**, *119*, 291–299. [\[CrossRef\]](#)

60. Hellwig, K.; Beste, C.; Brune, N.; Haghikia, A.; Muller, T.; Schimrigk, S.; Gold, R. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J. Neurol.* **2008**, *255*, 592–593. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Michel, L.; Foucher, Y.; Vukusic, S.; Confavreux, C.; de Sèze, J.; Brassat, D.; Clanet, M.; Clavelou, P.; Ouallet, J.C.; Brochet, B. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2012**, *83*, 796–802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Bove, R.; Rankin, K.; Lin, C.; Zhao, C.; Correale, J.; Hellwig, K.; Michel, L.; Laplaud, D.A.; Chitnis, T. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult. Scler.* **2020**, *26*, 1410–1419. [[CrossRef](#)]
63. Hoque, M. Maintenance of immunomodulatory treatment during assisted reproductive technology reduces relapse risk in multiple sclerosis. In Proceedings of the AAN Annual Meeting, Boston, MA, USA, 22–27 April 2023.
64. Graham, E.L.; Bakkensen, J.B.; Anderson, A.; Lancki, N.; Davidson, A.; Perez Giraldo, G.; Jungheim, E.S.; Vanderhoff, A.C.; Ostrem, B.; Mok-Lin, E.; et al. Inflammatory activity after diverse fertility treatments: A multicenter analysis in the modern multiple sclerosis treatment Era. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **2023**, *10*, e200106. [[CrossRef](#)]
65. Correale, J.; Farez, M.F.; Ysraelit, M.C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann. Neurol.* **2012**, *72*, 682–694. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Bove, R.; Chitnis, T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin. Immunol.* **2013**, *149*, 201–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Hemmer, B.; Kerschensteiner, M.; Korn, T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 406–419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Sparaco, M.; Carbone, L.; Landi, D.; Ingrassiotta, Y.; Di Girolamo, R.; Vitturi, G.; Marfia, G.A.; Alviggi, C.; Bonavita, S. Assisted reproductive technology and disease management in infertile women with multiple sclerosis. *CNS Drugs* **2023**, *37*, 849–866. [[CrossRef](#)]
69. Shulga, O.; Hrytsko, M.; Romaniuk, A.; Kotsiuba, O. Assisted reproductive technologies in multiple sclerosis: Literature review. *Reprod. Endocrinol.* **2024**, *72*, 60–70. [[CrossRef](#)]
70. Torkildsen, Ø.; Holmøy, T.; Myhr, K.M. Severe multiple sclerosis reactivation after gonadotropin treatment. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2018**, *22*, 38–40. [[CrossRef](#)]
71. Maunula, A.; Atula, S.; Laakso, S.M.; Tienari, P.J. Frequency and risk factors of rebound after fingolimod discontinuation—A retrospective study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2024**, *81*, 105134. [[CrossRef](#)]
72. Sakurai, K.; Shinohara, K.; Imai, T.; Yamano, Y.; Hasegawa, Y. Severe multiple sclerosis manifesting upon gnrh agonist therapy for uterine fibroids. *Intern. Med.* **2020**, *59*, 3093–3096. [[CrossRef](#)]
73. Sisková, I.; Mekiňová, L.; Hudeček, R.; Jeřeta, M.; Šimová, S. Methods and techniques of fertility preservation in patients with endometriosis. *Ces. Gynkol.* **2023**, *88*, 454–458. [[CrossRef](#)]
74. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson, R.A.; Amant, F.; Braat, D.; D’Angelo, A.; Chuva de Sousa Lopes, S.M.; Demeestere, I.; Dwek, S.; Frith, L.; Lambertini, M.; et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. *Hum. Reprod. Open* **2020**, *2020*, hoaa052.
75. Ata, B.; Bosch, E.; Broer, S.; Griesinger, G.; Grynberg, M.; Kolibianakis, E.; Kunicki, M.; Marca, A.L.; Lainas, G.; Le Clef, N.; et al. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Update 2025. 2025. Available online: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI> (accessed on 9 October 2025).
76. Jølving, L.R.; Larsen, M.D.; Fedder, J.; Nørgård, B.M. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod. Biomed. Online* **2020**, *40*, 711–718. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Parmova O, Vlckova E, Hulova M, Mensova L, Crha I, Stradalova P, Kralickova E, Jurikova L, Podborska M, Mazanec R, Dusek L, Jarkovsky, J, Bednarik J, Vohanka S, Šrotova I. Anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker in women with the most frequent muscular dystrophies. Medicine (Baltimore). 2020;99(23):e20523. doi:10.1097/MD.00000000000020523

Korespondenční autor: Iva Šrotová

Tato práce přináší příspěvek k otázce fertility u žen s různými svalovými dystrofiemi. Ženy s myotonickou dystrofií 1. typu mají výrazně nižší hladiny AMH (antimülleriánský hormon) než věkově odpovídající zdravé kontroly, což podporuje hypotézu o snížené ovariální rezervě a potenciálně kratším „reprodukčním okně“ u této diagnostické jednotky. Naopak u myotonické dystrofie 2. typu, facio-skapulo-humerální svalové dystrofie a přenašeček Duchennovy svalové dystrofie nebyly hladiny AMH v této studii odlišné od kontrol, což naznačuje, že snížená ovariální rezerva není univerzálním rysem všech svalových dystrofií. Významným limitem studie je malý počet pacientek v jednotlivých skupinách a jednorázové měření AMH.

Přesto lze z výsledků dovodit, že je u pacientek s myotonickou dystrofií 1. typu vhodné časně reprodukční poradenství a individualizovaný přístup k plánování těhotenství, zatímco u ostatních hodnocených svalových dystrofií není v této oblasti nutné volit specifický přístup, odlišný od běžné populace.

Anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker in women with the most frequent muscular dystrophies

Olesja Parmova, MD^{a,b,c}, Eva Vckova, PhD^{a,b,d,c}, Monika Hulova, MD^{a,b}, Livie Mensova, MD^{e,c}, Igor Crha, PhD^{b,f}, Petra Stradalova, MA^{a,b}, Eva Kralickova, MA^a, Lenka Jurikova, MD^{b,g,c}, Martina Podborska, MSc^h, Radim Mazanec, PhD^{g,c}, Ladislav Dusek, PhDⁱ, Jiri Jarkovsky, PhD^j, Josef Bednarik, PhD^{a,b,d,c}, Stanislav Vohanka, PhD^{a,b,d,c}, Iva Srotova, PhD^{a,b,d,c,*}

Abstract

Some muscular dystrophies may have a negative impact on fertility. A decreased ovarian reserve is 1 of the factors assumed to be involved in fertility impairment. AMH (anti-Müllerian hormone) is currently considered the best measure of ovarian reserve.

A total of 21 females with myotonic dystrophy type 1 (MD1), 25 females with myotonic dystrophy type 2 (MD2), 12 females with facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD), 12 female carriers of Duchenne muscular dystrophy mutations (cDMD) and 86 age-matched healthy controls of reproductive age (range 18 – 44 years) were included in this case control study. An enzymatically amplified 2-site immunoassay was used to measure serum AMH level.

The MD1 group shows a significant decrease of AMH values (median 0.7 ng/mL; range 0 – 4.9 ng/mL) compared with age-matched healthy controls ($P < .01$). AMH levels were similar between patients and controls in terms of females with MD2 ($P = .98$), FSHD ($P = .55$) and cDMD ($P = .60$).

This study suggests decreased ovarian reserve in women with MD1, but not in MD2, FSHD and cDMD.

Abbreviations: AMH = anti-Müllerian hormone, cDMD = carriers of Duchenne muscular dystrophy mutations, FSH = follicle-stimulating hormone, FSHD = facioscapulohumeral muscular dystrophy, FT4 = free thyroxine, IVF = in vitro fertilization, LH = luteinizing hormone, MD1 = myotonic dystrophy type 1, MD2 = myotonic dystrophy type 2, MRC = medical research council, TSH = thyroid-stimulating hormone.

Keywords: anti-Müllerian hormone, fertility, muscular dystrophy, myotonic dystrophy, ovarian reserve

Editor: Marco Onofri.

This work was supported by the Ministry of Education, Youth, and Sports of the Czech Republic [grant number SVMUNI/A/1072/2017]; and the Ministry of Health of the Czech Republic [grant number MH CZ – DRO, FNBr, 65269705].

The authors have no conflicts of interest to disclose.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available, but are available from the corresponding author on reasonable request.

^a Department of Neurology, University Hospital Brno, ^b Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, ^c European Reference Network on Rare Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD), Czechia, ^d CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, ^e Department of Neurology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague and University Hospital Motol, Prague, ^f Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Brno, ^g Department of Paediatric Neurology, Masaryk University and University Hospital Brno, ^h Department of Clinical Biochemistry, University Hospital Brno, ⁱ Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic.

* Correspondence: Iva Srotova, Department of Neurology, University Hospital Brno, Jihlavska 20, 62500 Brno, Czech Republic (e-mail: iva.srotova@seznam.cz).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Parmova O, Vckova E, Hulova M, Mensova L, Crha I, Stradalova P, Kralickova E, Jurikova L, Podborska M, Mazanec R, Dusek L, Jarkovsky J, Bednarik J, Vohanka S, Srotova I. Anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker in women with the most frequent muscular dystrophies. *Medicine* 2020;99:23(e20523).

Received: 14 November 2019 / Received in final form: 5 March 2020 /

Accepted: 30 April 2020

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000020523>

1. Introduction

Muscular dystrophies constitute a group of inherited neuromuscular diseases with progressive muscle involvement. In the Czech population, the most common forms are Duchenne and Becker's muscular dystrophy, myotonic dystrophy, facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) and limb-girdle muscular dystrophies. In addition to symptomatic muscle involvement, other systems and organs are affected in muscular dystrophies, often including the reproductive and endocrine systems, which may have a negative impact on fertility. In men with myotonic dystrophy type 1 (MD1), reproductive problems due to a high prevalence of testicular atrophy and oligospermia or azoospermia are well-known manifestations of the disease.^[1] In MD1 women, fertility impairment is also considered highly probable.^[2] To the best knowledge of the authors, only limited and inconsistent data exist concerning the fertility of women patients with other muscular dystrophies, ie, myotonic dystrophy type 2 (MD2) or FSHD, or carriers of Duchenne muscular dystrophy mutations (cDMD).

Decreased ovarian reserve is considered 1 of the most important factors in female fertility impairment.^[3] Ovarian reserve may be assessed by measuring basal female sex hormones (follicle stimulating hormone [FSH], luteinizing hormone [LH], and estradiol), inhibin B, and anti-Müllerian hormone (AMH), and/or by antral follicle count. AMH is considered 1 of the most important markers of fertility in women.^[4,5]

AMH is a glycoprotein produced by the gonads, specifically the granulosa cells of the ovarian follicles. AMH is secreted by the

granulosa cells in primary, secondary, pre-antral and early antral follicles, and the number of these follicles to grow appears to be related to the size of the resting primordial follicle pool.^[6,7] AMH is therefore a useful endocrine marker and currently the best available measure of ovarian reserve.^[7,8] The primary role of AMH is to inhibit the recruitment of follicles, thus preventing premature depletion of the follicle pool.^[8] The dynamics of AMH levels change throughout life due the decline of the quantity and quality of the ovarian follicle pool.^[9,10] Different initial sizes of the follicle pool and variations in the pace of follicle pool depletion between individuals mean that major differences in AMH levels are evident in women of the same chronological age.^[11] Among other things AMH measurement is useful in prediction of a woman's future reproductive lifespan.^[7,8]

The purpose of this study was to compare the ovarian reserve expressed as AMH values in women with the most frequent types of muscular dystrophy and those of healthy volunteers.

2. Methods

A total of 70 females with muscular dystrophies and 86 healthy controls were included in this prospective matched-case control study, carried out in the period between January 2017 and May 2018. The group of patients with muscular dystrophies consisted of 21 women with MD1, 25 women with MD2, 12 women with FSHD and 12 women with cDMD. The inclusion criteria were: age between 18 and 44 years, presence of both ovaries, and regular menstrual cycles of between 25 and 35 days. The women had not used hormones or oral contraceptive pills within the 3 months prior to participation. In the patient group, confirmed diagnosis of muscular dystrophy was also an inclusion criterion. Non-optimal compensation of thyroid disease was an exclusion criterion, but patients or controls with well-compensated thyroid disease, confirmed by normal thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and free thyroxine (FT4) levels, were included in the study (Table 1). Patients were recruited from the national registry of muscular dystrophies and were investigated in 2 neuromuscular centres. The diagnosis of all patients recruited into the study was confirmed by means of molecular genetic testing (PCR, Southern blot, multiplex ligation-dependent probe amplification). Considering the different age distribution in particular diagnosis-related subgroups (Table 1), specific control groups were created for each patient subgroup to achieve optimal age-matching, using the propensity score method in R software with MatchIt package. Detailed data concerning these subgroups appear in Table 1. The content of the particular control subgroups was: 42 healthy controls to 21 women with MD1 (2:1 ratio), 25 healthy controls to 25 females with MD2 (1:1 ratio), 36 healthy controls to 12 females with FSHD (3:1 ratio) and 12 healthy controls to 12 carriers of Duchenne muscular dystrophy (1:1 ratio). The optimal ratio was set individually for each dataset on the basis of sufficient standardized difference between the groups analyzed after matching. All patients and controls were Caucasians. The study was approved by local ethics committee before the study began. Informed consent was obtained from all subjects.

AMH levels were measured in serum samples using the Beckman Coulter Access 2 immunoassay system. The Access AMH assay is a simultaneous 1-step immuno-enzymatic ("sandwich") assay. Its design parameters include a limit of detection of ≤ 0.02 ng/mL (0.14 pmol/L) and a Limit of Quantitation of ≤ 0.08 ng/mL (0.57 pmol/L). All blood samples

Table 1
Characteristics of study participants.

Variables	MD1 (n=21)	MD1 control group (n=42)	P-value*	MD2 (n=25)	MD2 control group (n=25)	P-value*	FSHD (n=12)	FSHD control group (n=36)	P-value*	cDMD (n=12)	cDMD control group (n=12)	P-value*
Age (yr)	36 (24–44)	35 (24–44)	.94	36 (19–44)	36 (21–44)	.76	27.5 (18–44)	27.5 (20–44)	.97	41 (19–44)	40.5 (21–44)	.95
BMI (kg/m ²)	23.5 (17.8–44.5)	21.8 (17.6–34.7)	.37	21.6 (17.1–35.4)	22.1 (18.3–33.3)	.86	21.6 (15.2–27.0)	22.1 (18.5–34.2)	.27	25.5 (17.7–33.0)	22.6 (19.1–26.6)	.14
Age of onset (yr)	15 (0–30)	n.a.	n.a.	29 (17–ASX)	n.a.	n.a.	16 (10–30)	n.a.	n.a.	ASX	n.a.	n.a.
Disease duration (yr)	15 (4–32)	n.a.	n.a.	5 (0–20)	n.a.	n.a.	7 (0–25)	n.a.	n.a.	ASX	n.a.	n.a.
MRC (sum score)	157.3 (133.5–169.8)	n.a.	n.a.	163.8 (116–170)	n.a.	n.a.	161 (92.3–170)	n.a.	n.a.	170	n.a.	n.a.
FT4 serum levels (pmol/L)	15.3 (12.1–18.7)	15.4 (12.2–21.2)	.37	14.9 (13.2–21.9)	16.3 (12.6–21.5)	.68	15.6 (12.1–22)	16.1 (12.2–21.5)	.78	14.2 (12.5–16.2)	15 (12.8–21.2)	.42
TSH serum levels (mU/L)	1.8 (0.8–3.9)	2.3 (0.8–3.4)	.50	1.6 (0.6–3.2)	1.9 (0.7–3.4)	.31	1.9 (0.6–2.8)	2.0 (0.7–3.2)	.45	1.7 (0.9–3.1)	1.9 (1.1–3.5)	.64
Thyroid disease†	2 (9.5%)	3 (7.1%)	.74	8 (32%)	5 (20%)	.33	2 (16.7%)	3 (8.3%)	.41	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1.00

Values are medians (range).

ASX = asymptomatic, BMI = body mass index, cDMD = carriers of Duchenne muscular dystrophy mutations, FSHD = facioscapulohumeral muscular dystrophy, FT4 = free thyroxine, MD1 = myotonic dystrophy type 1, MD2 = myotonic dystrophy type 2, MRC = medical research council, n.a. = not applicable.

* Mann-Whitney U-test in continuous variables or chi-square test for categorical variables.

† Absolute/relative frequency.

for the evaluation of AMH were examined in the same laboratory. The serum level of FT4 was also established in all patients and controls.

The Medical Research Council scale was used to assess the severity of muscle weakness. This scale evaluates the muscle strength of a total of 18 muscles (muscle groups), routinely using a scale ranging from 0 to 5 points for each muscle (group) for a total maximum of 170 points. Certain muscles groups were counted twice because of bilateral assessments.^[12]

Body mass index was calculated from the weight and height established on initial examination.

The distribution of AMH, the outcomes and the covariates of interest are presented as median and range for continuous variables and the absolute/relative frequencies for categorical variables. Comparison of particular groups was performed by means of the Mann-Whitney *U* test with respect to non-normal distribution of the data. The Spearman correlation test was used for correlation analyses. The Chi-square test was employed to compare categorical data between the groups. We tested relation of each disease and AMH with age as covariate using general linear model. Statistical significance was considered as $P < .05$. Statistical analysis was performed using Statistica 12 software.

3. Results

Demographic and clinical data of all the patient subgroups and their controls are summarized in Table 1. No relevant differences emerged between patients with any diagnosis of interest and relevant control groups in terms of age, body mass index or history of thyroid disease. Any thyroid disease was well-compensated in all the subjects included, as documented by evaluation of FT4 serum levels, which was in normal range in all patients and controls. Patients with MD2 had shorter duration of the disease with respect to higher age of disease onset in this group, which is a feature typical of MD2 (compared with MD1). The clinical severity of the disease (expressed as medical research council sum score) showed highest variability in FSHD patients in particular (ranging from asymptomatic to moderate muscle impairment). The severity of disease in MD1 and MD2 was mostly mild, which might be anticipated with respect to the age of groups. All the carriers of Duchenne muscular dystrophy mutations were asymptomatic.

Table 2 summarizes the AMH levels in each of the patient subgroups and the comparison with relevant healthy controls. The MD1 group was the only 1 to show a significant decrease of AMH values compared with age-matched healthy controls. Apart from absolute AMH values, the number of patients/controls with AMH values outside the indicated reference range (age-related AMH nomogram)^[13] was also evaluated. In similar fashion to absolute AMH values, the only significant differences were found between patients with MD1 and their healthy controls, while in all the other diagnoses of interest the proportion of abnormal AMH values was similar to the age-matched control groups.

The results of the relationship between AMH and age appear in Table 2. Significant relationships between AMH and age were disclosed in all groups of patients and in the group of healthy controls. We tested relation of disease and AMH with age as covariate and disease still plays statistically significant role for the AMH in the case of MD1 and MD2 ($P < .05$).

Table 2
AMH levels and relationship between AMH and age.

AMH (ng/mL)	MD1 (n = 21)	MD1 control group (n = 42)	P-value	MD2 (n = 25)	MD2 control group (n = 25)	P-value	FSHD (n = 12)	FSHD control group (n = 36)	P-value	cDMD (n = 12)	cDMD control group (n = 12)	P-value	Controls (n = 86)
Total AMH level [ng/mL]	0.7 (0–4.9)	2.7 (0–11.3)	<.01*	2.4 (0.1–7.4)	2.5 (0.2–7.1)	.98*	3.3 (0.3–7.4)	3.5 (0.5–16)	.55*	2.4 (0–10)	1.4 (0.5–5.2)	.60*	n.a.
AMH outside range [ng/mL] ^[13]													
Above norm	0	0	n.a.	0	0	n.a.	0	1	.56**	0	0	n.a.	n.a.
Below norm	10	6	<.01**	2	3	.64**	2	1	.09**	2	1	.54**	n.a.
Age	<.0001***	n.a.	n.a.	<.0001***	n.a.	n.a.	<.0001***	n.a.	n.a.	0.0001***	n.a.	n.a.	<.0001***

Values are medians (range).

AMH = anti-Müllerian hormone, cDMD = carriers of Duchenne muscular dystrophy mutations, FSHD = facioscapulohumeral muscular dystrophy, MD1 = myotonic dystrophy type 1, MD2 = myotonic dystrophy type 2, n.a. = not applicable.

*Mann-Whitney *U*-test.

**Chi-square test.

***P-value, Spearman rank correlation coefficient.

4. Discussion

Fertility disorders are a frequent and increasing problem in the general population, affecting approximately 8% to 12% of reproductive-age couples worldwide.^[14] Adequate ovarian reserve is 1 of the most important factors to impact upon female fertility. Several current studies have demonstrated that serum AMH concentration best represents the ovarian reserve and can thus be considered the most suitable predictor of female fertility.^[4,5] This is supported by the number of studies showing a strong correlation between serum AMH levels and follicle count.^[13,16] AMH has therefore come into widespread use in studies addressing reduced fertility in women.^[17,18] About 10% of healthy controls in our study had low AMH levels, which nicely corresponds to the expected prevalence of fertility problems in the general fertile population mentioned above. AMH level changes throughout life, while inter-individual variability is wide due to differences in initial follicle pool capacities and the pace of follicle pool depletion.^[7] Levels of AMH serum decline with increasing chronological age, and therefore age-related AMH nomograms, have been established by a number of studies.^[10,13,19] The current study confirmed that AMH levels are inversely correlated with age in all groups of patients and controls.

The key finding here is that a decrease of AMH concentration occurred in females with type 1 myotonic dystrophy compared with the control group and the established normal range of AMH. This finding indicates a reduced ovarian reserve and the possibility of reduced fertility potential in women with MD1. Only few reports indicate a decrease of fertility in muscular dystrophies. Almost all of them concentrate on MD1. Based on these studies, fertility in women with MD1 appears to be impaired. Female patients with MD1 have decreased ovarian sensitivity, with reduced response to ovarian stimulation and less favourable outcomes for in vitro fertilization (IVF), suggesting poor ovarian condition.^[2,20–22] Reduced ovarian reserve, as demonstrated by lower levels of AMH, was revealed in a recent study, to date the only 1 to determine AMH levels in MD1 females.^[2] This study points out that women with MD1 undergoing IVF have significantly lower AMH compared with controls (also undergoing IVF for other reasons). Our study extends these results to the general MD1 population (ie, not only those women with clinically clear fertility impairment). Furthermore, the level of AMH in our patients was very similar to that of the patients undergoing IVF in the above-mentioned study (median 0.7 ng/mL, range 0–4.9 in our study vs median 0.9 ng/mL, range 0.17–5.6 in the study cited), which clearly confirms that decreased ovarian reserve is a general feature of MD1 female patients. Decreased ovarian reserve was also observed in another study, where the day-3 FSH, estradiol, antral follicle count and number of oocytes retrieved were lower in MD1 patients, although fertilization rate and embryo quality were similar when compared with women who had undergone IVF and intracytoplasmic sperm injection in response to male infertility.^[22] Another authors report a higher number of poor-quality embryos and lower pregnancy rates in MD1 women.^[21] There are also certain studies that suggest no differences in the pregnancy rate for MD1 females.^[20,23] In summary, most of studies mentioned found decreased ovarian reserve in MD1 females, while others measured parameters resulted in different findings.

To the best of the authors' knowledge, this is the first study evaluating female fertility by means of AMH concentration in patients with the other most frequent types of muscular

dystrophy, ie, in MD2, FSHD, and cDMD. No significant decrease of AMH levels was found in any of these patient groups when compared with age-matched healthy controls and the established normal range of AMH in the general population. No specific data are available on female fertility in MD2 and FSHD. The carriers of X-linked diseases, including Duchenne muscular dystrophy, have been used as a control group in a study with MD1 females; normal response to ovarian stimulation was found²¹, which is fully in the line with the observations herein.

In addition to the clear dependence of AMH level on age mentioned above, various other factors may influence AMH concentration. Undiagnosed and untreated thyroid disease can be a cause of infertility, and anovulation is typically seen in women with thyroid hypofunction.^[24] To exclude the influence of thyroid dysfunction on reproduction, this study measured the TSH and FT4 level in all the women involved. The concentration of TSH and FT4 in serum was normal in all patients and controls and thyroid dysfunction thus does not appear to represent a factor with potential significant influence on AMH levels.

Most studies maintain that AMH does not change significantly in the course of the menstrual cycle.^[25] According to the automated Access AMH assay, AMH levels appear to be relatively stable across the menstrual cycle.^[26] In the studies that created AMH nomograms, AMH measurement was also performed independently of the menstrual cycle.^[13,19] For this reason, the authors did not perform blood collections for AMH testing at any specific phase of the menstrual cycle.

Several studies described the relationship between AMH and gonadotrophins. Elevated levels of AMH suppress FSH secretion^[27] and also it was shown that AMH has a strong inhibitory effect on cyclic follicular recruitment in vivo by reducing the follicle sensitivity to FSH.^[28] But on the other hand it was demonstrated a stimulatory effect of AMH on the expression of the FSH β -chain gene in gonadotrope-derived cell lines in pituitary with an increasing the secretion of FSH without affecting LH levels.^[29] AMH also induces LH secretion by stimulating the activity of the hypothalamic Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons, which express AMH receptors.^[30] However, it has been also documented, that GnRH lowers serum AMH levels and increase the gonadotrophins (FSH and LH).^[31] So relationship between AMH and the hypothalamic–pituitary–gonadal axis is more complex, but shows the important role of AMH in the regulation of fertility by influencing the hypothalamic–pituitary function. Abnormalities of hypothalamic–pituitary–gonadal axis with secondary hypogonadism or combined form of primary and secondary hypogonadism have been reported in some MD1 patients.^[32]

To the best of the authors' knowledge, this is the first study evaluating fertility by means of AMH concentration in patients with the most frequent types of muscular dystrophy and the first study to use AMH determination for other dystrophies beyond MD1. This is also the first study to evaluate fertility by means of AMH concentration in the general population of female MD1 patients (not limited to a selected population with clear fertility impairment).

The small sample of patients constitutes a weakness of this study, although the authors investigated almost all of the women of fertile age listed in the national registry. Further studies are therefore needed to confirm or question our findings. This study presents the partial results of an extensive female fertility study of those of who suffer from muscle dystrophies, presenting the ovarian reserve as 1 of the factors that reflects women's fertility.

MD1 is a complex disorder caused by the DNA expansion in myotonic dystrophy protein kinase gene. Expression of the mutated gene gives rise to an expanded repeat RNA that is retained in the nucleus and is directly toxic to cells in affected tissue. Although the mechanism of the deleterious effects of this expansion disease on the gonads is not known, it is possible that the expanded RNA also accumulates in ovarian cells and thus may have a negative impact on the ovarian function.^[2] Although the MD2 is also an expansion disease like MD1 caused by the DNA expansion in cellular nucleic acid-binding protein gene, the expression of the mutated gene with expanded repeat RNA seems to be less pronounced in MD2 leading to a milder presentation of the multisystemic disorder with smaller number of affected tissues. MD2 also manifests often later at the end of the reproductive age of a woman, which could also be 1 of the reasons of normal AMH levels.

The results of this study add important considerations for MD1 patients. Women and family members should be informed about the possibility of prematurely decreasing ovarian function and high risk of impaired fertility, thus providing an opportunity for realistic reproductive planning.

Author contributions

O. Parmova was involved in literature review, recruitment and examination of patients, data collection, data interpretation, data analysis and prepared the first draft of the manuscript. M. Hulova and L. Mensova contributed to recruitment and examination of patients and controls, data collection and data interpretation. P. Stradalova and E. Kralickova contributed to data interpretation and analysis. M. Podborska contributed to collection and interpretation of blood samples (for the evaluation of anti-Müllerian hormone). L. Jurikova contributed to recruitment of patients. L. Dusek and J. Jarkovsky contributed to interpretation of data (statistical analysis). R. Mazanec contributed to data interpretation and reviewed/edited manuscript. I. Crha contributed to study design, data interpretation and reviewed/edited manuscript. E. Vlckova, J. Bednarik and S. Vohanka contributed to study design and data interpretation, to discussion and reviewed/edited manuscript. I. Srotova assumed overall responsibility for the study, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. She contributed to study design, literature review, data collection, data interpretation, recruitment and examination of patients and controls and prepared the first draft of the manuscript. All authors approved the final manuscript.

References

- [1] Vazquez JA, Pinies JA, Martul P, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J Endocrinol Invest* 1990;13:375–9.
- [2] Srebnik N, Margalioth EJ, Rabinowitz R, et al. Ovarian reserve and PGD treatment outcome in women with myotonic dystrophy. *Reprod Biomed Online* 2014;29:94–101.
- [3] Amanvermez R, Tosun M. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests. *Int J Fertil Steril* 2016;9:411–5.
- [4] Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, et al. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705–14.
- [5] Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:737–43.
- [6] Gougeon A. Qualitative and quantitative characterization of the follicular population in the adult human ovary [Caracteres qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans l'ovaire humaine adulte]. *Contracept Fertil Sex* 1984;12:527–35.
- [7] Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20:688–701.
- [8] Grynneru AG-A, Lindhard A, Sørensen S. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility - an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1252–60.
- [9] Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Serum levels of anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5003–10.
- [10] Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011;6:e22024.
- [11] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465–93.
- [12] Florence JM, Pandya S, King WM, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. *Phys Ther* 1992;72:115–22. discussion 122–126.
- [13] La Marca A, Spada E, Grisendi V, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163:180–4.
- [14] Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018;62:2–10.
- [15] de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–62.
- [16] Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, et al. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18: 323–7.
- [17] Thöne J, Lichtenberg S, Stahl A, et al. Ovarian reserve in women with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2018; 9:446.
- [18] Graves JS, Henry RG, Cree BAC, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology* 2018;90:e254–60.
- [19] Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4650–5.
- [20] Dechanet C, Castelli C, Reyftmann L, et al. Myotonic dystrophy type 1 and PGD: ovarian stimulation response and correlation analysis between ovarian reserve and genotype. *Reprod Biomed Online* 2010;20: 610–8.
- [21] Feyereisen E, Amar A, Kerbrat V, et al. Myotonic dystrophy: does it affect ovarian follicular status and responsiveness to controlled ovarian stimulation? *Hum Reprod* 2006;21:175–82.
- [22] Sahu B, Ozturk O, Deo N, et al. Response to controlled ovarian stimulation and oocyte quality in women with myotonic dystrophy type I. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:1–5.
- [23] Verpoest W, De Rademaeker M, Sermon K, et al. Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intra-cytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2008;23:1654–60.
- [24] Verma I, Sood R, Juneja S, et al. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res* 2012;2:17–9.
- [25] La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, et al. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21:3103–7.
- [26] Gracia CR, Shin SS, Prewitt M, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:777–83.

- [27] Kereilwe O, Pandey K, Borromeo V, et al. Anti-Müllerian hormone receptor type 2 is expressed in gonadotrophs of postpubertal heifers to control gonadotrophin secretion. *Reprod Fertil Dev* 2018;30:1192–203.
- [28] Dewailly D, Robin G, Peigne M, et al. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update* 2016;22: 709–24.
- [29] Bédécarrats GY, O'Neill FH, Norwitz ER, et al. Regulation of gonadotropin gene expression by Mullerian inhibiting substance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9348–53.
- [30] Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016;7:10055.
- [31] van Helden J, Evliyaoglu O, Weiskirchen R. Has GnRH a direct role in AMH regulation? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90: 827–33.
- [32] Takeshima K, Ariyasu H, Ishibashi T, et al. Myotonic dystrophy type 1 with diabetes mellitus, mixed hypogonadism and adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018;pii:17–0143.

Šrotová I, Benetinová V, Hladíková M, Petrášová M. Aspekty ovlivňující kvalitu života u pacientů s roztroušenou sklerózou. Cesk Slov Neurol N. 2025;88(4):243-248. doi:10.48095/cccsnn2025243

Přehledný referát se zaměřuje na faktory, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Autoři zdůrazňují, že kvalita života u těchto pacientů není dána pouze neurologickým deficitem nebo mírou disability, ale je výsledkem komplexní interakce biologických, psychologických a sociálních faktorů. Mezi její nejvýznamnější determinanty patří únava, deprese a úzkost, kognitivní poruchy, poruchy spánku a bolest, které mohou zásadně ovlivňovat každodenní fungování pacientů. Významnou roli hrají také sociální aspekty, jako je pracovní uplatnění, rodinné zázemí či dostupnost zdravotní péče a rehabilitace.

Text také poukazuje na to, že moderní léčba RS, zejména včasné nasazení vysoce účinné choroby modifikující terapie, může nejen zpomalit progresi onemocnění, ale nepřímo přispívat i ke zlepšení kvality života pacientů. Autoři upozorňují na potřebu komplexního přístupu k pacientovi, který by měl kromě farmakoterapie zahrnovat také psychologickou podporu, rehabilitaci a edukaci pacientů i jejich rodin. Důležitým aspektem je rovněž pravidelné hodnocení kvality života pomocí validovaných dotazníků, které umožňuje lépe zachytit subjektivní dopad onemocnění.

Aspekty ovlivňující kvalitu života u pacientů s roztroušenou sklerózou

Aspects affecting quality of life in patients with multiple sclerosis

Souhrn

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění s prvky neurodegenerace postihující typicky mladé lidi v produktivním věku. Ačkoliv je toto onemocnění v současné době velice dobře terapeuticky ovlivnitelné, tak jej stále nedokážeme definitivně vyléčit, a pacient se tak s chronickou povahou onemocnění potýká po celý zbytek života. Aktuálně se díky moderní terapii snažíme udržet klinickou a radiologickou stabilitu onemocnění. Zároveň je však nutné také přihlídnout k faktu, že v centru dění by neměla být „pouze“ nemoc jako taková, ale především pacient, který s touto nemocí žije. Proto také pojem kvalita života (quality of life; QoL) stále častěji zaznívá napříč celým spektrem medicínských odborností a zájem o zvýšení či udržení úrovně QoL se promítá do terapeutického přístupu. Současně je důležitá časná diagnostika a terapie eventuálních komorbidit, které s RS úzce souvisí a mohou se podílet na snížené QoL. Schopnost zhodnocení stavu pacienta jak po klinické, tak po biopsychosociální stránce je základním předpokladem pro včasnou identifikaci rizikových faktorů a implementaci odpovídajících intervencí vedoucích ke zlepšení či udržení QoL.

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease with elements of neurodegeneration typically affecting young adults of working age. Although the disease is currently very well amenable to therapeutic intervention, it is still not definitively curable and the patient is left to deal with the chronic nature of the disease for the rest of his/her life. Currently, thanks to modern therapies, we are trying to maintain the clinical and radiological stability of the disease. At the same time, however, it is also necessary to take into account the fact that the focus should not be “only” on the disease itself, but primarily on the patient who is living with the disease. This is why the term “quality of life” (QoL) is increasingly being heard across the spectrum of medical specialties, and the concern to increase or maintain the level of QoL is reflected in the therapeutic approach. At the same time, early diagnosis and treatment of potential comorbidities that are closely related to MS and may contribute to reduced QoL is important. The ability to assess the patient's condition – both clinically and biopsychosocially – is a prerequisite for early identification of risk factors and implementation of appropriate interventions leading to improvement or maintenance of QoL.

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

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

**I. Šrotová, V. Benetínová,
M. Hladíková, M. Petrášová**

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: srotova.iva@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 3. 7. 2024

Přijato do tisku: 10. 7. 2025

Klíčová slova

roztroušená skleróza – kvalita života – hodnocení kvality života – únava – kognitivní dysfunkce

Key words

multiple sclerosis – quality of life – evaluation of quality of life – fatigue – cognitive dysfunction

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění s prvky neurodegenerace postihující typicky mladé lidi v produktivním věku. První projevy se objevují obvykle ve věku 20–40 let. Ačkoliv toto onemocnění můžeme v současné době velice dobře terapeuticky ovlivnit, tak je stále nedokážeme definitivně vyléčit, a pacient se tak s chronic-

kou povahou onemocnění potýká po celý zbytek života [1].

Klinické parametry jsou většinou zaměřené na hodnocení efektivity terapie a mohou pomoci odpovědět na objektivní zdravotní potřeby. Je však nutné přihlížet i k individuálním potřebám pacienta, jelikož tyto mohou být zcela odlišné od objektivních zdravotních potřeb daných základní diagnózou a mohou

mít zásadní vliv na úroveň kvality života (quality of life; QoL) a, v dlouhodobém horizontu, na úspěšnost terapie jako takové. I proto se zájem o zvýšení či udržení úrovně QoL promítá do medicínského rozhodování stále častěji již od úplných počátků terapie napříč všemi medicínskými obory [2].

Tento text si klade za cíl poskytnout komplexní pohled na problematiku QoL

pacientů s RS v souladu s dosavadními poznatky. V jednotlivých částech bude rozzebráno, které faktory a do jaké míry ovlivňují QoL, jaký přínos představuje studium QoL pro klinickou medicínu a jaké jsou aktuální trendy a možnosti hodnocení a kvantifikace této mimořádně široké, ale nezanedbatelné veličiny. Pozornost bude věnována především tzv. health-related QoL (HRQoL), tedy QoL ovlivněné zdravím, která zahrnuje kromě klinických i řadu dalších, často zcela zásadních ukazatelů ovlivňujících léčbu nemocných s nevyléčitelnými chorobami [3].

Definice a význam QoL a HRQoL

Kvalita života se v současné době stává středem zájmu mnoha různých teoretických i klinických disciplín. Avšak vzhledem ke komplexitě a širokému využití tohoto pojmu nelze stanovit jednu konkrétní definici tak, aby vyhovovala všem jednotlivým oborům.

V nejobecnějším pojetí můžeme konstatovat, že QoL je dnes chápána jako důsledek interakce mnoha různých faktorů (např. ekonomických, sociálních, zdravotních či environmentálních), které kumulativně a často neznámým mechanismem působí na jednotlivce i celou společnost [4].

Pro potřeby zdravotnictví se zvláště vyčleňuje HRQoL, kterou můžeme definovat jako subjektivní pocit životní pohody, který je asociován s nemocí či úrazem, léčbou a jejími vedlejšími účinky.

V HRQoL lze rozlišovat komponentu fyzického (physical health-related QoL; PHRQoL) a mentálního (mental health-related QoL; MHRQoL) zdraví. Studium HRQoL se zabývá identifikací rizikových a protektivních faktorů a jejich vlivem na celkové subjektivní prožívání nemocného [3].

Kvalita života nabývá stále větší důležitosti jak na individuální, tak i celospolečenské úrovni. Hodnocení QoL často přináší do terapeutického postupu nový úhel pohledu zdůrazňující subjektivní priority a přání pacienta.

Tyto nové informace mohou nezřídka zásadně měnit kurz léčby v zájmu zvýšení QoL nemocného, především pokud se jedná o nemoci nevyléčitelné, chronické a potenciálně invalidizující, a tam, kde je léčba zatížena vedlejšími účinky, které prožívání pacienta dlouhodobě ovlivňují [2]. V této souvislosti nutno podotknout, že přístup beroucí ohled na QoL nemocného dobře koresponduje s obecně přijímanou definicí Světové zdravotnické organizace (World Health Organization; WHO), která popisuje zdraví

jako stav kompletní fyzické, mentální a sociální pohody, a ne pouze jako stav absence nemoci nebo vady [4].

Metodika hodnocení HRQoL

K hodnocení HRQoL mohou být využity obecné nebo na specifické onemocnění zaměřené škály. Mohou se zabývat subjektivním prožíváním, ale i objektivními příznaky, popřípadě kombinovat oba tyto přístupy. Mezi subjektivní ukazatele řadíme úroveň fyzické soběstačnosti, prožívání příznaků, spokojenost v rodinném, sociálním a pracovním životě a úroveň životních podmínek.

Objektivní ukazatele zahrnují celkový klinický obraz, frekvenci a kvalitu sociálních kontaktů a další měřitelné ukazatele [5].

Mezi obecně zaměřené dotazníky hodnotící QoL, jež jsou validované i pro použití u pacientů s RS, řadíme 36 Item ShortForm Health Survey (SF 36) [6], European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ 5D) [7], Sickness Impact Profile (SIP) [8], Life Satisfaction Questionnaire (LSQ) [9], WHOQOL BREF [10] a Quality of Well Being Scale (QWBS) [11]. Konkrétně u RS se často používá především Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument (MSQoL 54) [12]. Tento dotazník vychází z obecného (necíleného na pacienty s RS) QoL dotazníku Short Form s 36 otázkami (SF-36), který je přizpůsoben na míru pacientům s RS. V tomto specifickém dotazníku je zkoumáno 14 oblastí s vlivem na QoL, a to tělesné zdraví, omezení činností vlivem tělesného zdraví, omezení činností vlivem duševního zdraví, bolest, duševní pohoda, energie a únava, vnímání zdraví, společenská aktivita, kognitivní funkce, strach o vlastní zdraví, sexuální funkce, spokojenost se sexuální funkcí, změna zdravotního stavu a subjektivní hodnocení QoL celkově [12].

V roce 2023 byla publikována pilotní studie (104 respondentů s RS), která se zabývala validací dotazníku Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire – 54 (MSQOL-54) na Slovensku. Studie se zaměřila na lingvistickou a kulturní validaci dotazníku MSQOL-54, který hodnotí QoL pacientů s RS. Použitím faktorové analýzy a statistických testů bylo potvrzeno, že dotazník má vysokou spolehlivost a validitu, přičemž významné korelace byly nalezeny mezi fyzickým zdravím, bolestí a trváním onemocnění [13].

Faktory ovlivňující QoL pacientů s RS

Faktory ovlivňující QoL pacientů s RS lze rozdělit na demografické, klinické a psychoso-

ciální. Toto rozdělení vč. bližší specifikace dané problematiky a možného řešení je uvedeno v následujícím schématu (obr. 1).

Demografické faktory ovlivňující QoL

Z demografického hlediska patří mezi faktory, které obecně snižují QoL u pacientů s RS, vyšší věk v čase stanovení diagnózy, nižší úroveň vzdělání a celkově nižší socioekonomický status [14].

Nižší věk v době stanovení diagnózy je asociován s pozitivnějším subjektivním hodnocením úrovně vlastního zdraví. Toto se však týká pouze QoL spojené s fyzickým zdravím. Oproti tomu QoL vázaná na prožívání nemoci po psychické stránce je vyšší v případě jedinců staršího věku, což může být vysvětleno vlivem psychické adaptace na život s nemocí, ke které s postupujícím časem pacient dospěje [14].

Studie zabývající se rozdíly QoL mezi muži a ženami s RS vykazovaly nekonzistentní výsledky [14,15].

V otázce rodinného stavu dosahovali v některých studiích pacienti žijící v trvalém svazku lepší výsledky v hodnocení QoL než pacienti žijící samostatně [15].

Klinické faktory ovlivňující QoL

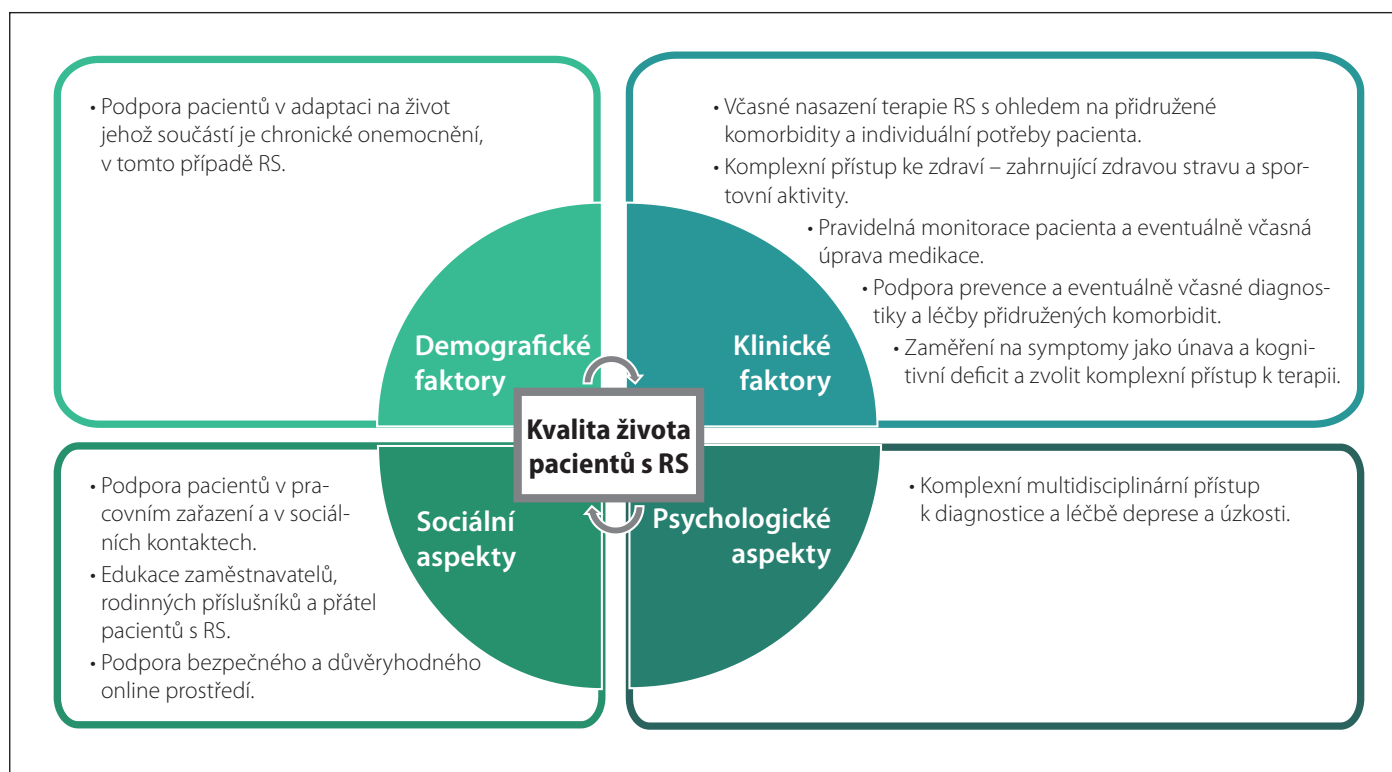
Škála Extended Disability Status Scale (EDSS) je v klinické praxi široce využívána ke kvantifikaci neurologického postižení pacientů s RS [16]. Obecně lze říci, že vyšší bodové hodnoty na škále jsou silně asociovány s horší QoL [17,18].

V rámci jednotlivých subsystémů, které jsou v EDSS zahrnuty, mají na snížení QoL největší vliv postižení motorických funkcí (často doprovázené spasticitou) [17,18], dále snížená citlivost, sexuální dysfunkce a potíže s rovnováhou [17].

Nepříznivý dopad na QoL mají také doba trvání onemocnění a relaps v posledních 3 měsících [17]. Progresivní typy RS (primárně a sekundárně), které se většinou pojí se závažnějším neurologickým postižením, jsou oproti relaps-remitentním (RR) typům asociovány s horší QoL [17–19]. Avšak vzhledem k výraznému pokroku stran terapeutických možností se i doba progresu do sekundárně progresivní formy RS značně prodlužuje.

Klinické faktory, které ovlivňují QoL pacientů s RS, lze nejlépe ovlivnit včasné nasazenou a vhodně zvolenou terapií RS [17–20].

Dle recentní studie z roku 2024, která se zabývá QoL u pacientů s RS, je QoL pacientů od začátku léčených vysoce efektivní terapií



Obr. 1. Faktory ovlivňující kvalitu života pacientů s RS.

Fig. 1. Factors affecting the quality of life of patients with MS.

(high efficacy therapy; HET) vyšší oproti QoL pacientů léčených eskalačním přístupem (v úvodu méně efektivní léčba a její následná eskalace vázaná na aktivitu onemocnění) [21]. Do studie bylo zahrnuto celkem 269 pacientů a QoL byla hodnocena na základě dotazníku The Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) questionnaire [22].

Řada studií také potvrzuje, že závažnost faktorů, jako jsou únava, bolest či kognitivní poruchy, kterým není v EDSS věnována velká pozornost, hraje také významnou roli, a to nejen v době vlastního hodnocení. Tyto faktory předpovídají totiž i zhoršení QoL v následujících 10 letech [17].

Vlivu bolesti a QoL u pacientů s RS se věnovala studie Miertové et al. (2024). Výsledky ukázaly, že bolest negativně ovlivňovala aspekty života pacientů, především náladu, spánek, chůzi i běžné denní aktivity. Vyšší intenzita bolesti byla spojena s nižší celkovou QoL, což poukazuje na potřebu cílené a individualizované léčby [23].

Únava a QoL pacientů s RS

Únava je definována jako překážka, kterou pacient nebo opatrovník vnímá při běžných každodenních činnostech.

Mechanismus rozvoje únavy u RS není zcela objasněn a pravděpodobně zahrnuje

faktory jak primární (přímo spojené s poškozením CNS – především talamu a prefrontálního kortexu), tak sekundární (např. deprese, poruchy spánku či vedlejší účinky léčby) [24].

Únava u pacientů s RS patří mezi jeden z nejčastějších a nejvíce vysilujících příznaků. Prevalence únavy se u pacientů s RS pohybuje v širokém rozmezí 18,2–97 % [24]. Toto široké rozpětí uváděných hodnot vyplývá z faktu, že pro hodnocení únavy bývají užívána různá kritéria a škály, a dále je dáno tím, že např. u pacientů v počátečních stádiích onemocnění RS je únava vyjádřena mírněji než u pacientů s pokročilejším onemocněním [24].

Nejčastěji se pro hodnocení míry únavy využívá dotazník Fatigue Severity Scale (FSS) hodnotící stupeň únavy, který obsahuje 9 položek [25].

Dalším je dotazník Fatigue Impact Scale (FIS), který obsahuje 40 položek a zabývá se vlivem únavy na běžné aktivity života během posledního měsíce [26]. Vliv únavy na běžný život mapuje dotazník Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) Scale, který zahrnuje 16 položek hodnotících únavu během posledního týdne [26].

Uvedené dotazníky nejsou specifické pro pacienty s RS a dosud nebyly validovány do českého jazyka.

Ze systematické přehledové studie autorů Oliva Ramirez et al. (2022) vyplývá, že uvedené dotazníky byly využity v mnoha studiích, které se zabývaly vlivem únavy na QoL. V daných studiích byla prokázána negativní korelace mezi únavou a QoL pacientů s RS [24].

Pokud se snažíme únavu terapeuticky ovlivnit, tak vždy vycházíme z pečlivé anamnézy. Díky tomu můžeme podrobněji definovat faktory, které se na únavě podílejí a které lze terapeuticky cíleně ovlivnit (např. deprese, neuropatické bolesti) [27]. V případě bolesti není překvapením, že má signifikantní vliv na QoL pacientů. Jako jeden z příznaků onemocnění je popisována v průměru u 61 % pacientů, nejčastěji je reportována bolest středně silné intenzity. Praktickým nástrojem k posouzení úrovně bolesti v klinické praxi je Vizualní analogová škála (VAS) [28]. V případě, že chceme blíže hodnotit vliv bolesti na QoL, lze sáhnout po vhodnějším nástroji, např. sebesposuzovací The Medical Outcomes Study (MOS) Pain Effects Scale (PES), jenž je součástí dotazníku Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) [29].

Nedílnou součástí terapie únavy by měly být fyzioterapie a psychoterapie. Bylo prokázáno, že pravidelné aerobní cvičení, jako je chůze, plavání nebo jízda na kole, může

u pacientů s RS zmírnit únavu a zvýšit jejich fyzickou kondici [27].

V rámci psychoterapie může mít vliv na snížení únavy např. kognitivně behaviorální terapie (KBT), která zahrnuje také nácvik relaxačních technik, zvládání stresu a plánování aktivit tak, aby byly rovnoměrně rozloženy během dne a týdne [27,30].

V rámci farmakologické terapie únavy RS je možné zvážit nasazení psychostimulancií (např. v zahraničních studiích [31] je udáván modafinil). Jejich efekt však nebyl zcela jednoznačně prokázán a vždy je potřeba vzít v potaz i možné nežádoucí účinky těchto léků a/nebo jejich lékové interakce a současně i preskripční omezení, která platí v ČR.

V naprosto recentní studii (11/2024) autoři srovnávali efekt kombinované terapie únavy pomocí KBT a modafinilu. Z výsledků vyplývá, že modafinil, KBT i kombinace obou přístupů má pozitivní vliv na snížení únavy [32].

Kognitivní dysfunkce a QoL u pacientů s RS

Kognitivní deficit se může projevit ve všech stadiích a u všech forem RS, avšak častější je u progresivních variant. Po první atace je postižení kognitivních funkcí patrné u 20–25 % pacientů [27]. Přítomnost kognitivního deficitu je u pacientů již v časně fázi RS spojena s vyšším rizikem progresive disability a je spojována s agresivnější variantou onemocnění [33]. U RR-RS je postižení kognitivních funkcí přítomno u 30–45 % a u sekundárně progresivní RS se jedná již o 50–75 % pacientů [27]. U primárně progresivní RS jsou data o výskytu kognitivního deficitu značně variabilní, ale předpokládá se, že je přítomen asi u poloviny pacientů [34].

Kognitivní deficit souvisí rovněž se zaměstnaností a pracovním uplatněním, celkově může ovlivnit zvládání a průběh nemoci [35,36].

Z nedávné studie Bergmanna et al. vyplývá, že pouze domény paměti a motorických dovedností byly signifikantně prediktivní pro sníženou QoL. Doména motorických dovedností významně korelovala s výkonnými funkcemi, pozorností a rychlostí zpracování informací a exekutivními funkcemi [36].

Terapeutické přístupy k prevenci a léčbě kognitivního deficitu u pacientů s RS zahrnují jak farmakologické, tak nefarmakologické metody. Z nefarmakologických metod se jedná např. o kognitivní rehabilitaci, která představuje soubor metod zaměřených na

zlepšení nebo udržení kognitivních funkcí prostřednictvím specifických cvičení a strategií. Existují různé přístupy, z nichž nejúčinnější jsou individuálně přizpůsobené programy, které cílí na konkrétní oslabené oblasti kognitivních schopností. Studie ukázaly, že pravidelný trénink, který je zaměřen na opakování a procvičování specifických kognitivních úkolů, může vést ke zlepšení kognitivních funkcí, a tím i každodenních aktivit pacientů s RS [37].

Z farmakologických intervencí je vhodné především včas identifikovat přechod RR-RS do fáze sekundární progresy, která je spojena s vyšším rizikem kognitivního deficitu, a včas upravit medikace.

Vliv komorbidit na QoL u pacientů s RS

Recentně byly publikovány závěry studie Mallucciho et al. (2024), která hodnotila vliv komorbidit u pacientů s RS na QoL. Z uvedené studie vyplývá, že alespoň jednu komorbiditu mělo 53,8 % ze 755 sledovaných pacientů s RS. Nejčastějšími komorbiditami byly arteriální hypertenze, deprese a úzkost. Přítomnost komorbidit byla spojena se snížením skóre QoL a s většími pracovními obtížemi [38].

Léčba RS a přítomných komorbidit může být významně složitější. Např. určitá onemocnění mohou limitovat terapii RS (např. aktivní onkologická onemocnění mohou znamenat kontraindikaci k nasazení vysoce efektivní terapie RS).

Management terapie RS by měl zahrnovat komplexní přístup zaměřený nejen na samotnou RS, ale také optimálně na předcházení a/nebo zvládání terapie komorbidit s cílem zlepšit QoL pacientů. Důležitou roli zde hraje multidisciplinární péče a přístup zaměřený na individuální potřeby každého pacienta [38].

Psychologické faktory ovlivňující QoL pacientů s RS

Mezi nejstudovanější psychosociální faktory ovlivňující QoL patří deprese a úzkost [3]. Otázkou je, zda deprese a úzkost jsou součástí RS, nebo se jedná o komorbiditu. Deprese je u pacientů s RS přítomna téměř 2×, úzkost až 3× častěji než v běžné populaci. U pacientů diagnostikovaných v mladším věku byly projevy deprese a úzkosti pozorovány častěji, nicméně s prodlužující se délkou nemoci četnost obtíží nenarůstala, což může poukazovat na efekt rozvoje copingových strategií, jak vést naplňující život i s nemocí [38].

Vliv deprese na QoL je téměř stejně významný jako stupeň neurologického postižení stanovený pomocí skóre EDSS [3].

Přibližně 68 % pacientů trpí různým stupněm depresivní symptomatologie, ale asi jen třetina těchto pacientů podstupuje nějakou formu léčby, ať už medikamentózní (např. antidepresivy), nebo nefarmakologickou (např. formou psychoterapie) [38]. Terapii deprese tedy nelze – zvláště při snaze o celostní pojetí léčby pacienta s RS – v žádném případě opomenout. Hodnocení stupně depresivních projevů v klinické praxi je důležité i z toho důvodu, že právě pacienti s depresivními projevy mají nižší adherenci k léčbě [17]. Důležitá je i míra subjektivně vnímaného stresu. Některé studie hodnotí asociaci osobnosti pacienta ve vztahu ke QoL zmiňují spojitost mezi extroverzí a lepší QoL a naopak introverzí a horší QoL. Značný vliv na QoL má rovněž způsob vnímání nemoci pacientem a přístup k řešení obtížných situací. Akceptace nemoci, vyšší sebevědomí a důvěra ve vlastní schopnosti hrají roli v predikci lepší QoL. Psychická odolnost pacienta má protektivní vliv stejně tak jako sociální podpora aktivního zapojení se do společenského života [17].

Intervence v oblasti psychosociálních faktorů jsou typicky zaměřené na posílení protektivních faktorů. Mezi intervence se slibnými výhledy na využití v klinické praxi řadíme KBT a mindfulness-based přístup [14]. Cílená terapeutická intervence může být nápomocna ve zlepšování úrovně QoL u pacientů s RS [14].

Sociální faktory ovlivňující QoL u pacientů s RS

Nejen pro pacienty s RS je pro úroveň QoL mimořádně významné zaměstnání. Oproti tomu nezaměstnanost a nízký socioekonomický status představují významné rizikové faktory pro zhoršení QoL [14].

Zajímavá je souvislost mezi QoL pacientů s RS a tzv. subjektivní kvalitou pracovního života (subjective quality of work life; SQWL). SQWL označuje, jak jednotlivec vnímá a hodnotí své pracovní prostředí, podmínky, pracovní náplň, vztahy na pracovišti, pracovní stres, rovnováhu mezi pracovním a soukromým životem a celkovou spokojenost s prací. Na rozdíl od objektivních ukazatelů (např. výše mzdy, počet hodin odpracovaných týdně) se SQWL zaměřuje na osobní zkušenosti, postoje a emoce zaměstnance, což může zahrnovat pocit smysluplnosti práce, vnímání podpory od nadříze-

ných a kolegů, míru stresu či pocit osobního růstu. Tento koncept se tedy soustředí na individuální hodnocení a spokojenost zaměstnance v pracovním kontextu [14].

Zaměstnanost je významným protektivním faktorem, který zvyšuje QoL [14]. Pracující pacienti s RS mají vyšší QoL než nepracující pacienti s RS (započtení invalidní a starobní důchodci, studenti, ženy na mateřské a nezaměstnaní) [14].

Co se však SQWL týče, lidé s RS dosahují stejné (v případě samostatně výdělečně činných), či dokonce vyšší (většina zaměstnanců) úroveň spokojenosti než běžná populace. Z jednotlivých aspektů SQWL si pacienti s RS nejvíce cení pracovních vztahů s kolegy i nadřízenými, dostatek volného času a čistotu na pracovišti. Oproti tomu výše mzdy nehraje tak velkou roli jako u běžné populace [39].

V rámci intervence je možné soustředit se na podporu sociálních vztahů a začlenění do komunity.

Podpora pacientů s RS ze strany rodiny a přátel

Podpora pacientů s RS od rodiny a přátel významně zlepšuje QoL, a to nejen pacientů s RS. Studie ukazují, že stabilní a pozitivní vztahy poskytují emocionální oporu, zmenšují stres a podporují psychické zdraví. Rodinná psychoedukace pomáhá členům rodiny lépe rozumět potřebám pacientů a efektivněji je podporovat, což přispívá ke zlepšení jejich psychické pohody [40,41].

Zapojení pacientů s RS do komunitních a pracovních aktivit

Pracovní nebo dobrovolnické aktivity pomáhají pacientům s RS najít smysl a zůstat aktivní v sociálním životě. Pracovní rehabilitace a flexibilní pracovní podmínky umožňují pacientům účast na pracovním trhu, což zvyšuje jejich sebedůvěru a pocit užitečnosti. Účast v komunitních aktivitách také zajišťuje kontakt s ostatními lidmi a snižuje riziko sociální izolace [40–42].

Rozvoj digitální podpory a online komunity pacientů s RS

Nejen pro pacienty s omezenými možnostmi fyzického kontaktu nabízejí online platformy bezpečný prostor pro sdílení zkušeností a poskytují přístup k podpoře. Tato digitální podpora snižuje pocity izolace a nabízí možnost spojení s jinými lidmi žijícími s RS, což prokazatelně podporuje jejich psychickou pohodu a motivaci k aktivnímu životu [41,42].

Závěr

Aktuální rozšíření terapeutických možností díky vývoji nových, cílených léčiv a podpora pacientů v péči o zdraví významně pozitivně ovlivnily QoL pacientů s RS.

Přesto však diagnóza RS může vnést do života stres a obavy, a to především kvůli své relativně nepředvídatelné povaze a nutnosti dlouhodobé klinické a radiologické monitorace.

V současné době je známa celá škála rizikových faktorů, které mohou QoL pacientů s RS negativně ovlivnit. Mezi nejvýznamnější prediktory zhoršené HRQoL patří úroveň neurologického postižení, přítomnost deprese a úzkosti, sociální izolace, nezaměstnanost, horší ekonomická situace. Velmi negativní vliv na QoL mají únava a kognitivní poruchy, které je oproti běžně hodnoceným klinickým faktorům náročnější rozpoznat.

Naopak mezi protektivní faktory řadíme psychickou odolnost, akceptaci nemoci a rozvoj adaptačních strategií naplňujících život s nemocí a také aktivní zapojení se do společenského dění, např. formou zaměstnání.

Schopnost zhodnocení stavu pacienta jak po klinické, tak po biopsychosociální stránce je základním předpokladem pro včasnou identifikaci rizikových faktorů a implementaci odpovídajících intervencí vedoucích ke zlepšení či udržení QoL.

Současné také cílená terapeutická intervence může být nápomocna ve formě podpory a rozvoje protektivních faktorů.

Přínosná je také edukace pacienta, jeho rodiny i široké veřejnosti o RS a aktuálních možnostech terapie a celkové komplexní péče o zdraví.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27–40. doi: 10.1111/ene.13819.
2. Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 2019; 28(10): 2641–2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.
3. Yin S, Njai R, Barker L et al. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. *Popul Health Metr* 2016; 14: 22. doi: 10.1186/s12963-016-0091-3.
4. Bech P. Rating scales for psychopathology, health status and quality of life. A compendium on documentation in accordance with the DSM-III-R and WHO systems. Berlin: Springer; 1993: 468–469.
5. Piňha J. Kvalita života pacientů s roztroušenou sklerózou ve světle klinických studií. *Remedia* 2016; 27.

6. Gompertz P, Harwood R, Ebrahim S et al. Validating the SF-36. *BMJ* 19; 305(6854): 645–646. doi: 10.1136/bmj.305.6854.645-c.
7. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473–483.
8. Balestroni G, Bertolotti G. L'EuroQoL-5D (EQ-5D): uno strumento per la misurazione della qualità della vita [Euro-QoL-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012; 78(3): 155–159. doi: 10.4081/monaldi.2012.121.
9. Bergner M, Bobbitt RA, Kresler S et al. The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Health Serv* 1976; 6(3): 393–415. doi: 10.2190/RHEO-GGH4-410W-LA17.
10. Carlsson M, Hamrin E. Measurement of quality of life in women with breast cancer. Development of a Life Satisfaction Questionnaire (LSQ-32) and a comparison with the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 1996; 5(2): 265–274. doi: 10.1007/BF004043748.
11. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA et al. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHO-QOL group. *Qual Life Res* 2004; 13(2): 299–310. doi: 10.1023/B:0000018486.91360.00.
12. Kaplan RM, Anderson JP, Wu AW et al. The Quality of Well-being Scale. Applications in AIDS, cystic fibrosis, and arthritis. *Med Care* 1989; 27 (3 Suppl): S27–S43. doi: 10.1097/00005650-198903001-00003.
13. Majerníková L, Hudáková A, Obročnicková A. Psychometrická validácia dotazníka MSQOL-54 na Slovensku – pilotná štúdia. *Cesk Slov Neurol N* 2023; 86(4): 262–270. doi: 10.48095/ccsnn2023262.
14. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open* 2020; 10(11): e04124. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041249.
15. Sabanagic-Hajric S, Suljic E, Memic-Serdarevic A et al. Quality of life in multiple sclerosis patients: influence of gender, age and marital status. *Mater Sociomed* 2022; 34(1): 19–24. doi: 10.5455/msm.2022.33.19-24.
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
17. Rezapour A, Almasian Kia A, Goodarzi S et al. The impact of disease characteristics on multiple sclerosis patients' quality of life. *Epidemiol Health* 2017; 39: e2017008. doi: 10.4178/epih.e2017008.
18. Milinis K, Tennant A, Young CA. Spasticity in multiple sclerosis: associations with impairments and overall quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 34–39. doi: 10.1016/j.msard.2015.10.007.
19. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1349–1357. doi: 10.2147/NDT.S132079.
20. Šťastná D, Menkyová I, Horáková D. Progresivní roztroušená skleróza ve světle nejnovějších poznatků. *Cesk Slov Neurol N* 2023; 86(1): 10–17. doi: 10.48095/ccsnn202310.
21. Rojas JI, Carnero Contentti E, Alonso R et al. Burden of treatment and quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients under early high efficacy therapy in Argentina: data from the Argentinean registry. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 85: 105543. doi: 10.1016/j.msard.2024.105543.
22. Fernández O, Fernández V, Baumstarck-Barrau K et al. MusiQoL study group of Spain. Validation of the Spanish version of the Multiple Sclerosis International Quality

of Life (MusiQoL) questionnaire. *BMC Neurol* 2011; 11: 127. doi: 10.1186/1471-2377-11-127.

23. Miertová M, Juričková N, Ovšonková A. Bolest u pacientů s roztroušenou sklerózou a její vliv na vybrané aspekty kvality života. *Cesk Slov Neurol N* 2024; 87(3): 208–212. doi: 10.48095/cccsnn2024208.

24. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O et al. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol* 2021; 21(1): 468. doi: 10.1186/s12883-021-02396-1.

25. Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46(10): 1121–1123. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.

26. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21(1): 9–14. doi: 10.1017/S0317167100048691.

27. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8(6): 523–526. doi: 10.1191/1352458502ms839oa.

28. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2(2): 175–184.

29. Aboud T, Schuster NM. Pain Management in multiple sclerosis: a review of available treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21(12): 62. doi: 10.1007/s11940-019-0601-2.

30. Tur C. Fatigue management in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(6): 26. doi: 10.1007/s11940-016-0411-8.

31. Natsheh JY, DeLuca J, Costa SL et al. Methylphenidate may improve mental fatigue in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56: 103273. doi: 10.1016/j.msard.2021.103273.

32. Thomas S, Learmonth YC, Sandroff BM et al. Comparative effectiveness of cognitive behavioural therapy, modafinil, and their combination for treating fatigue in multiple sclerosis (COMBO-MS): a randomised, statistician-blinded, parallel-arm trial. *Lancet Neurol* 2024; 23(10): 1015–1026. doi: 10.1016/S1474-4422(24)30201-5.

33. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* 2020; 19(10): 860–871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.

34. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: an 8-year study. *Mult Scler* 2017; 23(6): 848–854. doi: 10.1177/1352458516665496.

35. Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL et al. Cognitive impairment in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients: efficacy of a computerized cognitive screening battery. *ISRN Neurol* 2014; 2014: 151–159. doi: 10.1155/2014/151379.

36. Bergmann C, Becker S, Watts A et al. Multiple sclerosis and quality of life: the role of cognitive impairment on quality of life in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 79: 104966. doi: 10.1016/j.msard.2023.104966.

37. Munger KC, Martinez AP, Hyland MH. The impact of cognitive rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2021; 7(3): 20552173211040239. doi: 10.1177/20552173211040239.

38. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008; 15(3): 239–245. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02041.

39. Mezerová V, Meluzínová E, Poušek L. Kvalita života pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Neurol Praxi* 2014; 15(2): 97–100.

40. McCabe MP, Stojanovska M, Yucel M et al. Quality of life and multiple sclerosis: the role of psychosocial factors. *BMC Neurol* 2022; 22(1): 258. doi: 10.1186/s12883-022-02747-2.

41. Rieckmann P, Centonze D, Elovaara I. Social factors impacting quality of life in MS. *Springer Neuropsychology* 2021; 45(2): 65–72. doi: 10.1007/s00415-021-10423-8.

42. MS Brain Health Initiative. Social determinants of health: impact on multiple sclerosis outcomes. MS Brain Health Published 2023. [online]. Available from: <https://www.msbrainhealth.org>.

4. ČESKÁ NEUROLOGICKÁ AKADEMIE

23.–24. 10. 2025

CONGRESS CENTRE
PARKHOTEL PLZEŇ

Literatura

1. Acosta-Martínez M. Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Disorders Impacting Fertility in Both Sexes and the Potential of Kisspeptin-Based Therapies to Treat Them. *Handb Exp Pharmacol*. 2023;282:259-288. doi:10.1007/164_2023_666
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319-333. doi:10.1016/S0140-6736(20)32667-2
3. Ahmed M, Riaz U, Lv H, Yang L. A Molecular Perspective and Role of NAD⁺ in Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4680. doi:10.3390/ijms25094680
4. Akinci Y, Anash G. Cytotoxic Lesion of the Corpus Callosum Related to Migraine With Aura Triggered by In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(6):e86200. doi:10.7759/cureus.86200
5. Algahtani H, Shirah B, Alassiri A. Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:72-79. doi:10.1016/j.msard.2017.04.003
6. Alshakhouri M, Sharpe C, Bergin P, Sumner RL. Female sex steroids and epilepsy: Part 1. A review of reciprocal changes in reproductive systems, cycles, and seizures. *Epilepsia*. 2024;65(3):556-568. doi:10.1111/epi.17842
7. Altintas A, Dargvainiene J, Schneider-Gold C, et al. Gender issues of antibody-mediated diseases in neurology: (NMOSD/autoimmune encephalitis/MG). *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420949808. doi:10.1177/1756286420949808
8. Atli Eklioglu O, Ilgin S. Effects of environmental toxicants on male reproductive system: A review. *Toxicology*. 2021;465:153043. doi:10.1016/j.tox.2021.153043
9. Awonuga AO, Camp OG, Biernat MM, Abu-Soud HM. Overview of infertility. *Syst Biol Reprod Med*. 2025;71(1):116-142. doi:10.1080/19396368.2025.2469582
10. Bahadur A, Kumari S, Mundhra R, et al. Anxiety, Depression, and Quality of Life Among Infertile Women: A Case-Control Study. *Cureus*. 2024;16(3):e55837. doi:10.7759/cureus.55837

11. Bakhtiyar K, Beiranvand R, Ardalan A, et al. An investigation of the effects of infertility on Women's quality of life: a case-control study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):114. doi:10.1186/s12905-019-0805-3
12. Bendarska-Czerwińska A, Zmarzły N, Morawiec E, et al. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:970439 doi:10.3389/fendo.2022.970439
13. Bentov Y, Schenker J. IVF and pregnancy outcomes: the triumphs, challenges, and unanswered questions. *J Ovarian Res*. 2025;18(1):228. doi:10.1186/s13048-025-01692-5
14. Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):152-157. doi:10.1080/03009734.2020.1729904
15. Bernet M, Quaas AM, von Wolff M, et al. Quality of life, spiritual needs, and well-being of people affected by infertility and its treatment: quantitative results of a mixed-methods study. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(6):1853-1862. doi:10.1007/s10815-025-03463-z
16. Braverman AM, Davoudian T, Levin IK, Bocage A, Wodoslawsky S. Depression, anxiety, quality of life, and infertility: a global lens on the last decade of research. *Fertil Steril*. 2024;121(3):379-383. doi:10.1016/j.fertnstert.2024.01.013
17. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi:10.1001/jama.2021.4788
18. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1510-1519. doi:10.1210/clinem/dgac039
19. Cellerino M, Massarotti C, Peluffo C, et al. Relationship between ovarian reserve and disease activity in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2025;31(9):1130-1133. doi:10.1177/13524585251356384
20. Cutia CA, Christian-Hinman CA. Mechanisms linking neurological disorders with reproductive endocrine dysfunction: Insights from epilepsy research. *Front Neuroendocrinol*. 2023;71:101084. doi:10.1016/j.yfrne.2023.101084

21. Del Río JP, Tsompanidis A, Gaspar PA, et al. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Likelihood of cooccurring neuropsychiatric conditions and the dual hit hypothesis. *Front Neuroendocrinol.* 2025;77:101188.
doi:10.1016/j.yfrne.2025.101188
22. Delbaere I, Verbiest S, Tydén T. Knowledge about the impact of age on fertility: a brief review. *Ups J Med Sci.* 2020;125(2):167-174.
doi:10.1080/03009734.2019.1707913
23. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-385.
doi:10.1093/humupd/dmt062
24. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Achmad TH, Halim D. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):33.
doi:10.1186/s11689-020-09347-w
25. Donato M, Capalbo A, Morizio E, et al. The Role of Lifestyle Intervention in Female Fertility: A Modifiable Factor for Preconception Health. *Nutrients.* 2025;17(13):2101. doi:10.3390/nu17132101
26. Elliott S, Birkhäuser V, Courtois F, et al. Sexual and reproductive health in neurological disorders: recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sex Med Rev.* 2025;13(4):456-470.
doi:10.1093/sxmrev/qeaf030
27. Ergoli M, Venditti M, Picillo E, Minucci S, Politano L. Study of expression of genes potentially responsible for reduced fitness in patients with myotonic dystrophy type 1 and identification of new biomarkers of testicular function. *Mol Reprod Dev.* 2020;87(1):45-52. doi:10.1002/mrd.23307
28. Facondo P, Di Lodovico E, Delbarba A, et al. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: Systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2022;10(3):426-440. doi:10.1111/andr.13140
29. Fauser BCJM, Adamson GD, Boivin J, et al. Declining global fertility rates and the implications for family planning and family building: an IFFS consensus

document based on a narrative review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2024;30(2):153-173. doi:10.1093/humupd/dmad028

30. Flašarová S, Šrotová I, Hladíková M, et al. Roztroušená skleróza a menstruační cyklus. *Cesk Slov Neurol N*. 2024; 87(5): 317-321. doi:10.48095/cccsnn2024317
31. Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, Ohl DA, Lynne CM, Sønksen J. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl*. 2012;14(1):61-68. doi:10.1038/aja.2011.70
32. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3604. doi:10.3390/cancers14153604
33. Geng H, Ye Q, Lin X, Simpson-Yap S, Zhou Y, Tang D. Impact of multiple sclerosis on male sexual and reproductive health. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:105059. doi:10.1016/j.msard.2023.105059
34. Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. *Clin Auton Res*. 2019;29(3):277-288. doi:10.1007/s10286-019-00611-1
35. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology*. 2018;90(3):e254-e260. doi:10.1212/WNL.0000000000004843
36. Haidenberg-David F, Sidaay-Adissi J, Moscona-Nissan A, et al. Overview of Hyperprolactinemia: General Approach and Reproductive Health Implications. *Arch Med Res*. 2024;55(8):103102. doi:10.1016/j.arcmed.2024.103102
37. Hammarberg K, Stocker R, Romero L, Fisher J. Pregnancy planning health information and service needs of women with chronic non-communicable conditions: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):236. doi:10.1186/s12884-022-044981
38. Harpe J, Bernstein C, Harriott A. Migraine and infertility, merging concepts in women's reproductive health: A narrative review. *Headache*. 2022;62(10):1247-1255. doi:10.1111/head.14402

39. He Z, Yin G, Li QQ, Zeng Q, Duan J. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo*. 2021;35(5):2503-2511. doi:10.21873/invivo.12531
40. Hoskin J, Cheetham TD, Mitchell RT, Wong SC, Wood CL. Sexual health and fertility in Duchenne muscular dystrophy-An exploratory study. *Muscle Nerve*. 2024;70(3):402-408. doi:10.1002/mus.28201
41. Iwase A, Hasegawa Y, Tsukui Y, et al. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1273966. doi:10.3389/fendo.2023.1273966
42. Jin Y, Zhang R, Jiang J, Liu X. Efficacy and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy in patients with focal-onset seizures: an observational, prospective study. *Acta Neurol Belg*. 2023;123(3):1081-1087. doi:10.1007/s13760-023-02236-8
43. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women-A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(8):1556. doi:10.3390/nu14081556
44. Khalayli N, Achmeh B, Ali K, Aziz A, Kudsi M. Male infertility with muscle weakness: a point of view. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):5120-5122. doi:10.1097/MS9.0000000000001147
45. Kiani Z, Simbar M, Rashidi F, Zayeri F, Banaderakhsh H. The quality of life of men experiencing infertility: a systematic review. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1236. doi:10.1186/s12889-024-18758-6
46. Kobylarek D, Zakryś K, Gierszewska J, et al. The neuroendocrine puzzle of epilepsy and infertility: what are we missing?. *Front Neurol*. 2025;16:1658284. doi:10.3389/fneur.2025.1658284
47. Koysombat K, Dhillo WS, Abbara A. Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(11):863-879. doi:10.1042/CS20220146

48. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22(4):350-366. doi:10.1016/S1474-4422(22)00426-4
49. Kushnir VA, Smith GD, Adashi EY. The Future of IVF: The New Normal in Human Reproduction. *Reprod Sci.* 2022;29(3):849-856. doi:10.1007/s43032-021-00829-3
50. La Vignera S, Condorelli RA, Di Mauro M, et al. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Andrology.* 2015;3(6):1082-1087. doi:10.1111/andr.12097
51. Ladwig A, Dunkl V, Richter N, Schroeter M. Two cases of multiple sclerosis manifesting after in vitro fertilization procedures. *J Neurol.* 2016;263(3):603-605. doi:10.1007/s00415-016-8041-3
52. Lamaita R, Melo C, Laranjeira C, Barquero P, Gomes J, Silva-Filho A. Multiple Sclerosis in Pregnancy and its Role in Female Fertility: A Systematic Review. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(3):493-499. doi:10.5935/1518-0557.20210022
53. Lefebvre T, Flamant C, Olivier M, et al. Assisted reproductive techniques do not impact late neurodevelopmental outcomes of preterm children. *Front Pediatr.* 2023;11:1123183. doi:10.3389/fped.2023.1123183
54. Lemley RJ, Voinescu PE. Assisted reproductive technology outcomes and management considerations for people with epilepsy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023;30(6):280-284. doi:10.1097/MED.0000000000000838
55. Li H, Qi F, Chen D. Does the risk of neurodevelopment disorders in children differ with different ART treatments? A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci.* 2025;41(8):2415-2424. doi:10.12669/pjms.41.8.12282
56. Lo H, Weng SF, Tsai EM. Neurodevelopmental Disorders in Offspring Conceived via In Vitro Fertilization vs Intracytoplasmic Sperm Injection. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2248141. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.48141
57. Luglio A, Maggi E, Riviello FN, Conforti A, Sorrentino U, Zuccarello D. Hereditary Neuromuscular Disorders in Reproductive Medicine. *Genes (Basel).* 2024;15(11):1409. doi:10.3390/genes15111409

58. Magot A, Reignier A, Binois O, et al. Spinal muscular atrophy is also a disorder of spermatogenesis. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):476. doi:10.1186/s13023-024-03494-2
59. Markoula S, Siarava E, Keramida A, et al. Reproductive health in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;113:107563. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107563
60. Marozzi J, Hanly M, Venetis C, O'Bryan MK, McLachlan R, Chambers GM. Male infertility and risk of cardiometabolic conditions: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2026;41(1):93-107. doi:10.1093/humrep/deaf218
61. Massarotti C, Sbragia E, Gazzo I, Stigliani S, Inglese M, Anserini P. Effect of Multiple Sclerosis and Its Treatments on Male Fertility: Cues for Future Research. *J Clin Med.* 2021;10(22):5401. doi:10.3390/jcm10225401
62. Mastellari E, La Marca A. Genetic conditions impairing female fertility. *Panminerva Med.* 2020;62(4):260-267. doi:10.23736/S0031-0808.20.04208-1
63. Mekiňová L, Šrotová I, Hanáková P, et al. Assisted Reproduction Therapy in Patients with Multiple Sclerosis: Narrative Review and Practical Recommendations. *Healthcare (Basel).* 2025;13(23):3155. doi:10.3390/healthcare13233155
64. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-3373. doi:10.1210/clinem/dgaa513
65. Moore U, Emmons SS, Rufibach L, Straub V, Diaz-Manera J, Guglieri M. Patient reported pregnancy and birth outcomes in genetic neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord.* 2023;33(3):241-249. doi:10.1016/j.nmd.2022.12.013
66. Mori LP, Zaia V, Montagna E, Vilarino FL, Barbosa CP. Endometriosis in infertile women: an observational and comparative study of quality of life, anxiety, and depression. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):251. doi:10.1186/s12905-024-03080-5

67. Mörrö S, Kosola S, Holopainen E. Girls referred for amenorrhea: analysis of a patient series from a specialist center. *Front Public Health*. 2024;12:1304277. doi:10.3389/fpubh.2024.1304277
68. Moustakli E, Zikopoulos A, Katopodis P, et al. Dietary and Lifestyle Interventions to Mitigate Oxidative Stress in Male and Female Fertility: Practical Insights for Infertility Management-A Narrative Review. *Metabolites*. 2025;15(6):379. doi:10.3390/metabo15060379
69. Moutzouroulia A, Asimakopoulou Z, Tzavara C, Asimakopoulos K, Adonakis G, Kaponis A. The impact of infertility on the mental health of women undergoing in vitro fertilization treatment. *Sex Reprod Healthc*. 2025;43:101072. doi:10.1016/j.srhc.2025.101072
70. Okáčová I, Benešová Y, Štourač P. Neurologické komplikace spojené s asistovanou reprodukcí – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N*. 2012;75(5).
71. Okáčová I, Benešová Y, Vlčková E, et al. Tumoriformní varianta roztroušené sklerózy – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N*. 2013;76(5).
72. Palacios-Arellano MP, Landa-García JN, García-Martínez ED, et al. Brain Nuclei in the Regulation of Sexual Behavior, Peripheral Nerves Related to Reproduction, and Their Alterations in Neurodegenerative Diseases: A Brief Review. *Brain Sci*. 2025;15(9):942. doi:10.3390/brainsci15090942
73. Palma JA, Cook GA, Miglis MG, Loavenbruck A. Emerging subspecialties in neurology: autonomic disorders. *Neurology*. 2015;84(10):e73-e75. doi:10.1212/WNL.0000000000001337
74. Papadimitriou E, Boutzios G, Mathioudakis AG, Vlahos NF, Vlachoyiannopoulos P, Mastorakos G. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(7):e0260759. doi:10.1371/journal.pone.0260759
75. Pape J, Gudzhewa T, Beeler D, et al. Long-term effects on fertility after central nervous system cancer: A systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract*. 2024;11(6):691-702. doi:10.1093/nop/npae078

76. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021;162(2):R19-R33. doi:10.1530/REP-21-0022
77. Parmova O, Vlckova E, Hulova M, et al. Anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker in women with the most frequent muscular dystrophies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(23):e20523. doi:10.1097/MD.00000000000020523
78. Perros P, Psarris A, Antsaklis P, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Pregnancies Resulting from Assisted Reproduction: A Review of the Literature. *Children (Basel)*. 2022;9(10):1511. doi:10.3390/children9101511
79. Petrášová M, Šrotová I, Kolčava J, et al. Case report: diagnostic challenge: a new multiple sclerosis “relapse” leading to the diagnosis of anaplastic astrocytoma. *Front Neurol*. 2024;14:1324269. doi:10.3389/fneur.2023.1324269.
80. Pilsgaard F, Grynnerup AG, Løssl K, Bungum L, Pinborg A. The use of anti-Müllerian hormone for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology, fertility assessment and -counseling. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(9):1105-1113. doi:10.1111/aogs.13334
81. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042
82. Qi Q, Li Y, Chen Z, et al. Update on the pathogenesis of endometriosis-related infertility based on contemporary evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1558271. doi:10.3389/fendo.2025.1558271
83. Qiu Q, Chen J, Xu N, et al. Effects of autonomic nervous system disorders on male infertility. *Front Neurol*. 2023;14:1277795. doi:10.3389/fneur.2023.1277795
84. Rababa'h AM, Matani BR, Yehya A. An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options. *Heliyon*. 2022;8(10):e11010doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11010
85. Rajamoorthy G, Ethiraj T, Rajendran SS, et al. Effectiveness of Psychosocial Intervention on Psychological Well-Being and Quality of Life Among Women with Infertility. *J Pharm Bioallied Sci*. 2025;17(Suppl 1):S403-S405. doi:10.4103/jpbs.jpbs_1642_24

86. Sailike B, Onzhanova Z, Akbay B, Tokay T, Molnár F. Vitamin D in Central Nervous System: Implications for Neurological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7809. doi:10.3390/ijms25147809
87. Sbardella E, Minnetti M, Pofi R, et al. Late Effects of Parasellar Lesion Treatment: Hypogonadism and Infertility. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):868-881. doi:10.1159/000508107
88. Scime NV, Velez MP, Choi MY, Ray JG, Boblitz A, Brown HK. Association between infertility and incident onset of systemic autoimmune rheumatic disease after childbirth: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2025;40(1):157-166. doi:10.1093/humrep/deae253
89. Sharma A, Shrivastava D. Psychological Problems Related to Infertility. *Cureus.* 2022;14(10):e30320. doi:10.7759/cureus.30320
90. Skakkebaek NE. Sperm counts, testicular cancers, and the environment. *BMJ.* 2017;359:j4517. doi:10.1136/bmj.j4517
91. Souza BRA, Nóbrega KCC, Silva BEAD, et al. The Impact of Motor, Non-Motor, and Social Aspects on the Sexual Health of Men Living with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(3):565-574. doi:10.3233/JPD-230212
92. Stoffel JT, Van der Aa F, Wittmann D, Yande S, Elliott S. Fertility and sexuality in the spinal cord injury patient. *World J Urol.* 2018;36(10):1577-1585. doi:10.1007/s00345-018-2347y
93. Sumien N, Cunningham JT, Davis DL, et al. Neurodegenerative Disease: Roles for Sex, Hormones, and Oxidative Stress. *Endocrinology.* 2021;162(11):bqab185. doi:10.1210/endocr/bqab185
94. Šrotová I, Benetinová V, Hladíková M, Petrášová M. Aspekty ovlivňující kvalitu života u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N.* 2025;88(4):243-248. doi:10.48095/cccsnn2025243
95. Šrotová I, Crha I, Vlčková E, et al. Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(6): 655-660.
96. Šrotová I, Vlčková E, Bednařík J. Autonomní dysfunkce a její diagnostika u roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N.* 2016; 79/112(2): 188-198.

97. Thöne J, Lichtenberg S, Stahl A, et al. Ovarian Reserve in Women With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2018;9:446. doi:10.3389/fneur.2018.00446
98. Ticconi C, Inversetti A, Marraffa S, et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1427454. doi:10.3389/fimmu.2024.1427454
99. Trofimenko V, Hotaling JM. Fertility treatment in spinal cord injury and other neurologic disease. *Transl Androl Urol*. 2016;5(1):102-116. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.10
100. van Tienhoven XA, Ruiz de Chávez Gascón J, Cano-Herrera G, et al. Vitamin D in Reproductive Health Disorders: A Narrative Review Focusing on Infertility, Endometriosis, and Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2256. doi:10.3390/ijms26052256
101. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
102. Vegeto E, Villa A, Della Torre S, et al. The Role of Sex and Sex Hormones in Neurodegenerative Diseases. *Endocr Rev*. 2020;41(2):273-319. doi:10.1210/endrev/bnz005
103. Winters SJ. Endocrine Dysfunction in Patients With Myotonic Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):2819-2827. doi:10.1210/clinem/dgab430
104. Wood GJA, Cardoso JPG, Paluello DV, Nunes TF, Cocuzza M. Varicocele-Associated Infertility and the Role of Oxidative Stress on Sperm DNA Fragmentation. *Front Reprod Health*. 2021;3:695992. doi:10.3389/frph.2021.695992
105. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod*. 2019;101(3):549-566. doi:10.1093/biolre/ioz084
106. Yu Y, Chen T, Zheng Z, et al. The role of the autonomic nervous system in polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1295061. doi:10.3389/fendo.2023.1295061

107. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. *Int J Adolesc Med He.* alth2021;34(2):1-9. doi:10.1515/ijamh-2021-0073
108. Zhang R, Liu L, Dai X, Ju Y, Ren Y. Recent advances in the study of reproductive function in pediatric patients with brain tumors. *Front Pediatr.* 2025;13:1625359. doi:10.3389/fped.2025.1625359